周産期雌馬における致死的な子宮広間膜血腫に関する病理学的研究

北海道大学大学院獣医学研究科
診断治療学講座 比較病理学教室
上野　孝範

目次

総緒 ………………………………………………………………… 3

第Ⅰ章　サラブレッド雌馬における子宮広間膜血腫の発生状況と原因動脈の検索
- 小緒 ……………………………………………………… 18
- 材料および方法 ……………………………………… 20
- 成績 ……………………………………………………… 22
- 考察 ……………………………………………………… 41
- 小括 ……………………………………………………… 44

第Ⅱ章　子宮広間膜血腫の原因血管における組織学的変化
- 小緒 ……………………………………………………… 47
- 材料および方法 ……………………………………… 48
- 成績 ……………………………………………………… 49
- 考察 ……………………………………………………… 69
- 小括 ……………………………………………………… 73

第Ⅲ章　経産雌馬の子宮動脈の加齢性変化
- 小緒 ……………………………………………………… 76
- 材料および方法 ……………………………………… 78
- 成績 ……………………………………………………… 81
- 考察 ……………………………………………………… 105
- 小括 ……………………………………………………… 109

総括 ………………………………………………………………… 111

謝辞 ………………………………………………………………… 116

引用文献 …………………………………………………………… 124

英文抄録 …………………………………………………………… 125

総緒

日本では競走馬としてなじみが深いサラブレッド種（以下サラブレッド）は、種としての資格を保つため、生まれた子馬および繁殖に供する馬の血統登録が義務付けられている。これらの業務を施行している財団法人日本軽種馬登録協会の資料によれば、2005年より2008年の間に日本国内では毎年約7,500頭のサラブレッドが生産されている（図1）。

生産されたサラブレッドのほとんどは競走馬としての道を辿り、2 歳春（生後24 ヶ月頃）よりレースに使われ始める。競走馬としての活動後、競走成績や血統的な背景から資質を期待されるものは生産地に戻り、繁殖用馬として次の生活をスタートさせる。雌馬に限れば繁殖用として毎年 1,100 頭前後が新規登録されている（図2）。このグラフでは新規登録頭数は4歳が最多となっているが、これはレースに出走できる条件が厳しくなる 3 歳の秋以降に引退するものが多く、翌 4 歳春に初回の交配が行われるためと考えられる。近年、日本国内では繁殖用雌馬の登録頭数は10,000～11,000頭の間を推移しており、分娩時の年齢分布は図3に示すとおりである。サラブレッドの妊娠期間は約 335 日であるため、3 歳で引退し4歳で交配した場合、5歳で産駒が誕生することから、5歳から分娩頭数が急上昇している。また、産駒が競走馬として出走するまでに一般に2，3年費やすので、競走馬の母親としての評価が行われるのは初回交配より4～5年後からとなり、年齢分布グラフにおいても繁殖用雌馬の年齢別個体数は7、8歳をピークとし、減少に転じている。年齢分布の25%点は7歳、中央値は10歳、75%点は13歳の各区分に含まれているが、資質の高い雌馬はより多くの子を残すために高齢でも繁殖

用途に供されることから、すそ野が広い年齢分布グラフとなっている。

このように繁殖用馬は他の家畜に比べると飼養期間が長いため、加齢に伴い問題となる疾患が現れ、代表的なものには、腫瘍、蹄葉炎、大動脈弁不全、消化器疾患、慢性閉塞性肺疾患、骨折、および関節炎がある(45)。これらの疾患は高齢馬に限らずより年齢の低い馬に観察されることもあるが、一般に加齢に伴い発生率が上昇するとされている。この他にも加齢を要因とし増加すると考えられる疾患がいくつかあり、その一つに繁殖用途に供される高齢雌馬で発症が見られる子宮広間膜血腫が挙げられる。

子宮広間膜は、腰下部背側腹壁および骨盤腔内壁側部から発し子宮角の背側縁と子宮体の外側辺縁に至る二重の腹膜であり、子宮を腹腔内に吊り下げている（図 4）。子宮広間膜は卵巣間膜や卵管間膜と連続しており、卵巣も同様に腹腔内に吊り下がるように位置している。広間膜間には子宮と連絡する血管や神経、尿管、結合組織、平滑筋、および脂肪組織を含んでおり(12, 23)、子宮へ血液を供給する主要な動脈として、卵巣動脈から分岐する卵巣動脈子宮枝、内または外腸骨動脈から分岐する子宮動脈、および内腸骨動脈、内陰部動脈を経て分岐する腟動脈子宮枝が挙げられる(13, 26)。子宮広間膜を構成する二枚の膜は血管などの膜間組織を挟み密着しているが、結合は比較的弱く用手にて分離可能である。

子宮広間膜間血腫は上記の様な広間膜間を走行する血管の破綻が原因とされ、重度の失血を起こす致命的な疾患である(3, 6)。臨床的に高齢馬に発症が見られ、発症のタイミングとしては周産期、特に分娩後に多いことが過去の報告で知られている(46, 49)。また代表的な臨床症状として、不穏、発汗、チアノーゼ、四肢の冷感、震顫、疝痛など出血性ショックに起因する病態が挙げられる（図 5）。治

療は一般に対症療法が中心であり喪失血液を補うための輸液、血圧を低下させる目的での鎮静剤投与、および止血剤投与が行われているが(48)、十分な効果は認められず死に至る場合が多い。病理解剖では子宮広間膜に形成された巨大な血腫が認められ、広間膜が血腫形成に伴う拡張により裂けた場合には腹腔内に著しい血液貯留が観察される（図 6）(7)。外科的な止血が実施されないのは出血部分の特定が難しいため、また出血部分の探査の参考とすべき症例報告が乏しいためであると考えられる。また、発生要因や発生部位で生じている変化に関する報告も少なく、発症部位を予測することも難しい。

本論文では、１）周産期に死亡し子宮広間膜血腫が確認された馬の履歴、臨床事項の調査により発生時の詳細な状況を把握すること、２）病理解剖にて血管破綻部位を明らかにすること、３）破綻血管を組織学的に解析し動脈破綻原因を検討すること、および４）高齢に発症が見られることから、動脈破綻の背景データとして、加齢に伴う動脈の変化を明らかにすることを目的として病理学的検討を行った。

図１：日本国内におけるサラブレッド系統生産頭数および繁殖登録雌馬頭数

財団法人日本軽種馬登録協会ホームページ(http://www.studbook.jp/ja/)　統計データベースを基に直近４年分の資料を集計した（図２，３も同じ）。若干の減少傾向を示すもののほぼ同じレベルで生産頭数ならびに繁殖雌馬頭数は推移している。また北海道日高地方は全国で最もサラブレッドの飼養頭数が多い地域であり、全体の約80%を占めている。

12, 000
10, 000
8, 000
6, 000
4, 000
2, 000
0
2005年
2006年
2007年
2008年
生産頭数（サラ系統）全国
生産頭数（サラ系統）北海道日高地方
繁殖登録種雌馬頭数（サラ系統）全国
繁殖登録馬雌馬頭数（サラ系統）北海道日高地方

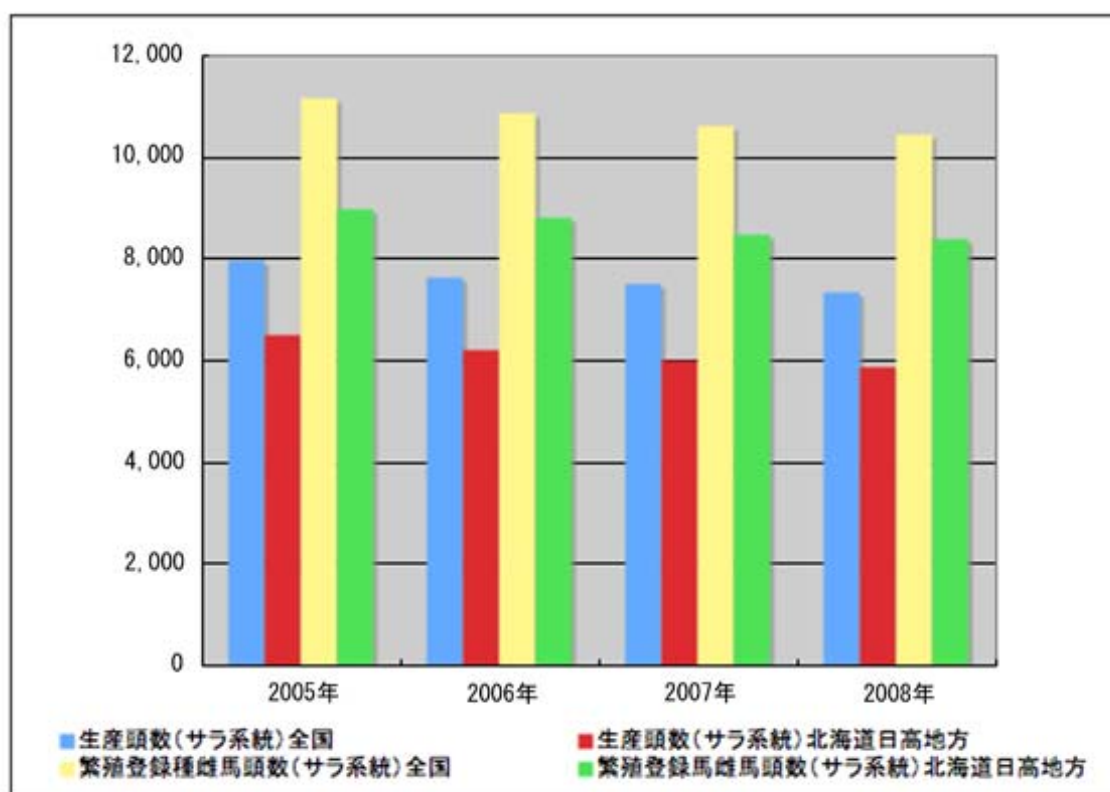



図 2：繁殖用雌馬新規登録時の年齢分布（2005 年～2008 年）

財団法人日本軽種馬登録協会作成の統計データベースによる。多くの雌馬は 4 歳から繁殖用馬として飼養され、競走馬の引退時期と関連している。

（頭数）
400
350
300
250
200
150
100
50
0
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
（年齢）
2005
2006
2007
2008

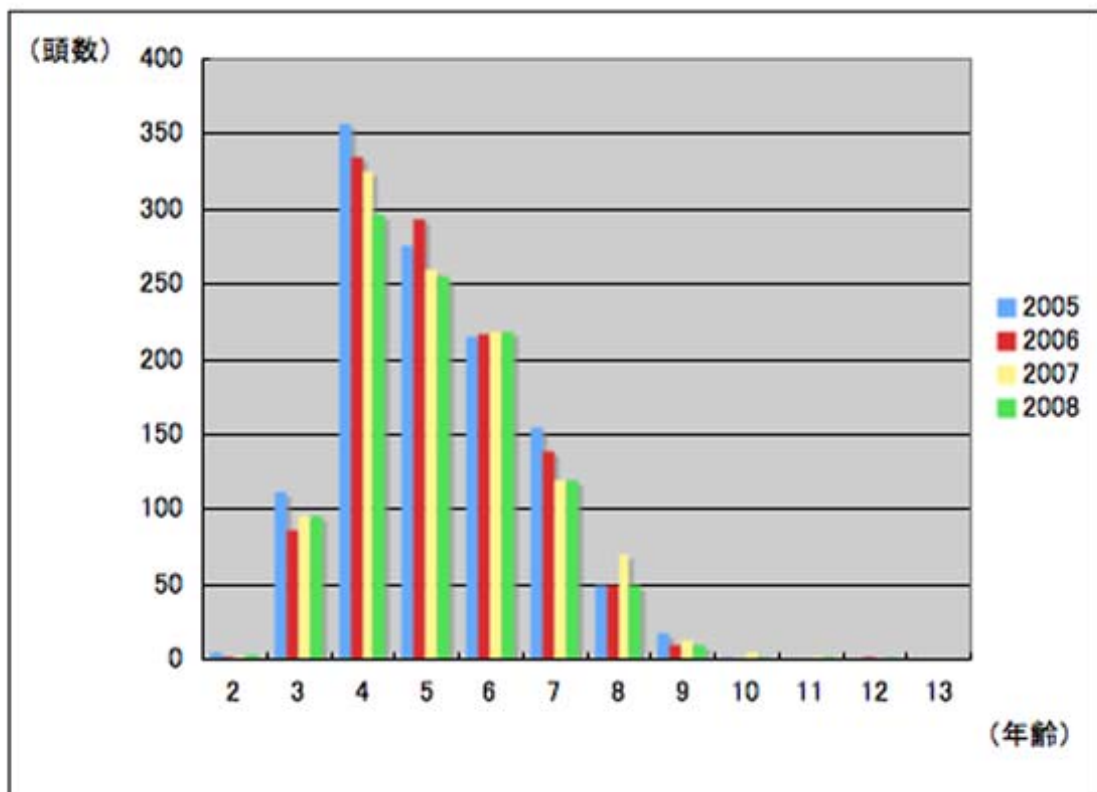



図 3：繁殖用雌馬の分娩時年齢分布（2005 年～2008 年）

財団法人日本軽種馬登録協会作成の統計データベースによる。8 歳までは前年からの継続飼養馬に新規登録馬を加えた数に概ね一致している。9 歳を過ぎると漸次減少しているが年齢分布は幅広く、高齢に至るまで繁殖用途に供されていることが判る。

（頭数）
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
（年齢）
2005年
2006年
2007年
2008年

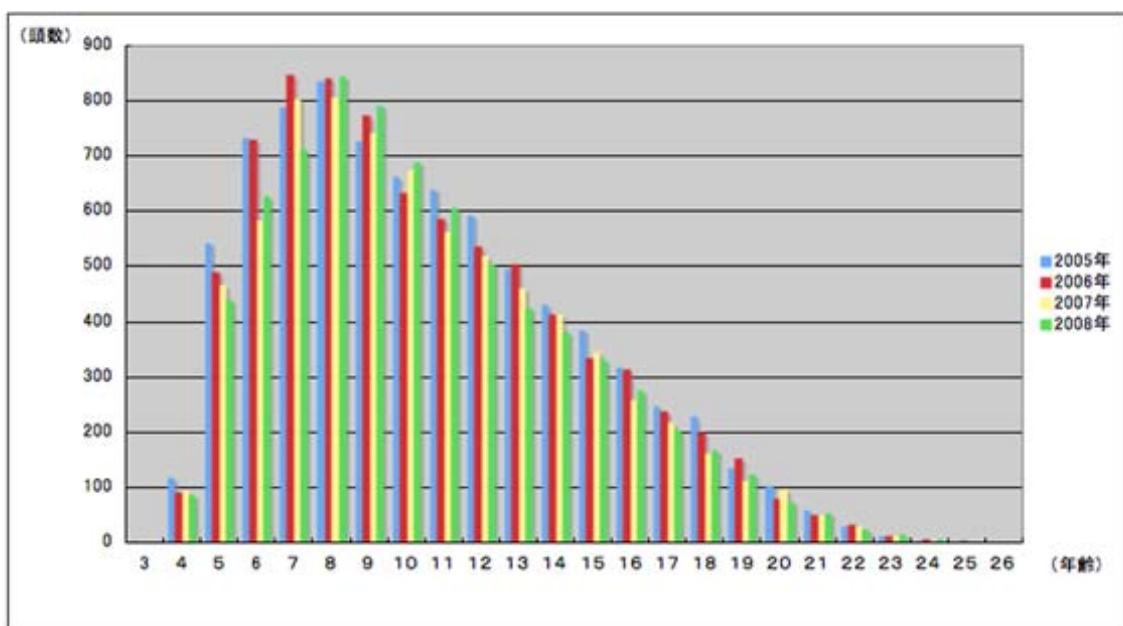



図 4：子宮と子宮広間膜の位置関係（横断像、模式図）

子宮広間膜は腹壁および骨盤壁と連続する二重の腹膜であり、この間を通る血管を介して子宮へ血液が供給されている。

腹壁および腹膜
内腸骨動脈、外腸骨動脈など
子宮広間膜
子宮広間膜内を
走行する血管
直腸
子宮角
4

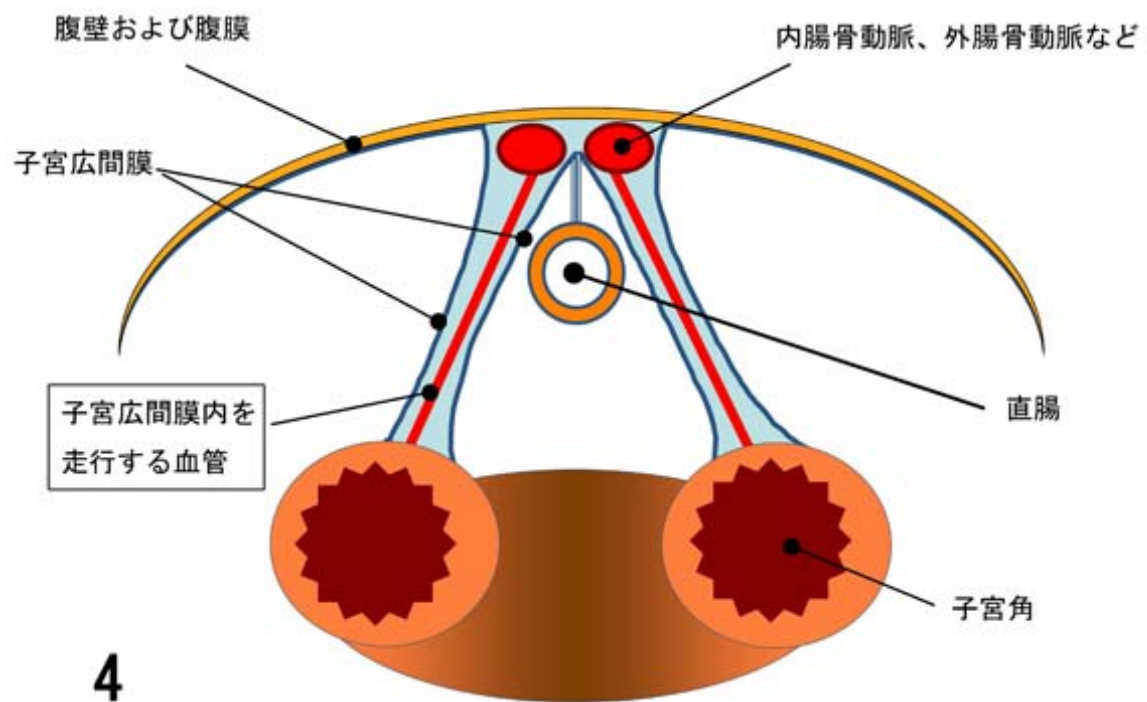



図 5：死亡に至らなかったが典型的な子宮広間膜血腫の臨床症状を示した例

a）分娩後は正常に起立し、子馬の様子を見ていた。

b）やがて伏臥と起立を繰り返す不穏状態となり、頚部の発汗、継続的な心拍数の上昇（70 回／分）、四肢の冷感、および口腔粘膜の乾燥などが認められた。これらの症状より子宮広間膜血腫の発症が疑われたことから、止血剤や鎮痛剤の投与などの対症療法を施し経過を観察したところ、病勢はこれ以上進行せず回復に向かった。分娩後 3 日目に直腸検査を実施したところ、子宮広間膜血腫と推測されるバレーボール大の膨隆部が子宮近傍で触知された。

5a

5b

図６：子宮広間膜血腫発症馬の剖検像

空回腸を切除した。子宮広間膜には血腫が形成されていた（矢印）。また、広間膜の一部が裂け腹腔内に大量の血液が貯留していた。

6

第Ⅰ章

サラブレッド雌馬における子宮広間膜血腫の発生状況と原因動脈の検索

小緒

周産期に見られる子宮広間膜血腫は重篤な出血を伴う致死的疾患であるが、現在まで病態の詳細な解析や予防・治療法の検討は殆ど行われていない。本疾患に対する治療は出血に対する対症療法が中心であり、血圧上昇防止目的での鎮静剤投与、血管破綻に対する止血剤投与、および血液の損失を補うための輸液が行われているに過ぎない(48)。

破綻した血管に対し外科的な止血が積極的に実施されないのは、症状の急激な進行、血管走行の複雑さおよび出血量の多さが問題となり、生前の破綻部位の探索が難解であるためと推測される。このため、発生時の状況や血管の破綻部位を明らかにすることは本症の迅速な診断、治療ならびに病変形成機序の解明に重要である。

これまでの周産期の子宮広間膜血腫に関する病理学的な報告は、おおまかな出血部位の記載のみにとどまるものが殆どであった(46，49，50)。これらの報告を発症予測や治療の補助とするには出血部位に関する情報が不足しており、外科的処置を行う上での有用な指針を築くためには、血管破綻部の詳細な位置を把握することが必要となる。

本章では、周産期に子宮広間膜血腫によって死亡した繁殖用雌馬について致死的な出血の原因となった血管とその破綻部位を病理解剖にて詳細に探索する。また併せて飼養者や担当臨床獣医師に対する臨床経過や発症状況に関する聞き取り調査を行い、発生状況を調査した。

材料および方法

1．検索対象

2006 年から 2009 年の間に北海道日高地区にて周産期に死亡した雌馬のうち、病理解剖時に子宮広間膜に著しい血腫が見られた 36 頭を調査対象とした。対象馬の詳細な年齢および産駒数は社団法人日本軽種馬協会のデータベース（http://www.jbis.or.jp/）を用いて確認した。飼養者ならびに担当獣医師を対象とした聞き取り調査は、分娩日時および娩出から死亡までの時間および臨床状況について行った。

2．病理解剖学的検討

病理解剖では血腫中の破綻血管を検索するため、子宮広間膜を腹大動脈、卵巣、子宮、および膣とともに腹壁ないし骨盤壁より切除して摘出した。腹大動脈を腎動脈分岐部前方で横断し、背側を椎骨付着部および椎骨動脈から分離した。また、骨盤腔からの各臓器の摘出を容易にするため、骨盤は左右の大坐骨切痕部で鋸断し、坐骨および恥骨を取り除いた。血管の破綻部位を探査するため、血腫形成側の子宮広間膜を注意深く切り開き膜間に貯留している血餅を除去し、血液が付着した膜間組織をリン酸緩衝液にて洗浄した。病理解剖時に破綻部が判別できない場合には 10％中性緩衝フォルマリンにて固定後に、血腫中の主要な血管周囲から凝固した血液を除去し再度探査を実施した。

3. 統計処理

年齢および産駒数は、中央値（レンジ）で表した。部位間における発症年齢の差異は、Kruskal Wallis 検定にて有意差を確認した。5%の水準で有意差が認められた場合はさらに、多重比較（Bonferroni 法）を用い差のある群間を示した。

成績

表１に子宮広間膜血腫発症雌馬36頭の年齢、産駒数、症状の発現時期、妊娠角、および破綻部位が確認できたものは破綻血管、破綻側ならびに破綻部位を記載した。36頭の年齢の中央値は17.8歳(6.0-24.1歳)、産駒数の中央値は10頭(1-16頭)であった。症状の発現時期は分娩前が5頭、分娩中が1頭、分娩後が30頭であったが、分娩後に死亡したもののうち、分娩から死亡までの経過時間が特定できたものは19頭おり、このうち18頭が分娩後24時間以内に死亡していた。

病理解剖により破綻部位を確定できたものは36頭中31頭で、その内訳は子宮動脈24頭、内陰部動脈5頭、後腸間膜動脈1頭、および内腸骨動脈1頭であった(図7、8)。最も多く破綻が見られた子宮動脈の中でも腸骨動脈との分岐部に近い領域に破綻部位が集中し、24頭中18頭において腸骨動脈分岐後15㎝以内に動脈壁の破綻が認められた。この領域は腸骨動脈分岐部から尿管との交差部までの区間と概ね一致していた。また、子宮動脈および内陰部動脈の破綻は左側で多く発生が見られ、その数は右側のおよそ 4 倍であった。妊娠角は分娩前に死亡した症例では胎子の位置から、分娩後に死亡した例では子宮の形や子宮壁の伸張度により確認したが、明らかに判別できたのは31頭中17頭にとどまった。発症部位毎の年齢分布から、子宮動脈近位部の破綻は高齢馬に好発する傾向が見られた。子宮動脈近位部の他に、比較的動脈破綻が多く見られた子宮動脈遠位部ならびに内陰部動脈の３群を用い発症年齢に関してKruskal-Wallis検定を実施したところ有意差(p=0.0033)が見られたため多重比較(Bonferroni法)を実施した。この結果、子宮動脈の近位部での発症年齢は同動脈遠位部および内陰部動脈のそれとの間に

有意な差が認められ、子宮動脈近位部の動脈破綻は他より発症年齢が高いことが明らかとなった（図 9）。

出血部分を詳しく観察すると、動脈の破綻は分岐部、湾曲部の外周側および著しく屈曲した箇所に位置していた。子宮動脈近位部は腸骨動脈からの分岐後と尿管との交差部に急激な屈曲部を有しており、このような形状の部位に破綻が多く認められた（図 10）。子宮動脈中位部は比較的直線状の形態をとっているが、子宮に近接するにつれ動脈の分岐や屈曲は頻繁に見られるようになった。子宮動脈遠位部は全体に縮れた外観を呈し、時折著しく屈曲しラセン状になった箇所を含んでいたが、動脈破綻はこのような過度の屈曲部分で多く認められた（図 11、12）。また、内陰部動脈は、内腸骨動脈から分岐後骨盤腔内を緩やかな弧を描きながら子宮および膣へと向かうが、途中で複数の分岐を出しており、これらの近傍で破綻が認められた（図 13）。内腸骨動脈の破綻部は内腸骨動脈が左右に分岐する頂点付近に（図 14）、後腸間膜動脈の破綻部は、腹大動脈近くの分岐部直前にそれぞれ形成されていた。破綻した動脈の多くは動脈壁の一部に長軸に沿う裂孔を形成していたが、子宮動脈遠位 1 例、内陰部動脈 4 例および後腸間膜動脈 1 例では破綻部は完全に離断していた。

なお、破綻部分が不明であった 6 例については、両側の卵巣動脈と子宮動脈に損傷がなかったことが確認された。

年齢	経産数	症状の発現時期	分娩から死亡までの期間	妊娠角	破綻血管	破綻側	破綻部位
6.0	1	分娩後	不明	不明	内腸骨動脈	右	内腸骨動脈左右分岐間
10.1	5	分娩後	4時間	右	後腸間膜動脈	···	腹大動脈分岐より 1cm
10.8	4	分娩後	2時間	不明	不明	不明	不明
13.0	8	分娩後	7.5時間	左	子宮動脈・遠位	左	外腸骨動脈分岐より47 cm
13.8	7	分娩後	11時間	不明	子宮動脈・遠位	左	外腸骨動脈分岐より31 cm
14.1	7	分娩後	1時間	不明	子宮動脈・近位	左	内腸骨動脈分岐より 4 cm
14.8	12	分娩後	不明	左	内陰部動脈	右	内腸骨動脈分岐より20 cm
15.2	10	分娩後	0.5時間	右	子宮動脈・遠位	右	外腸骨動脈分岐より31 cm
16.0	10	分娩後	8時間	右	内陰部動脈	左	内腸骨動脈分岐より21 cm
16.1	10	分娩後	12時間	不明	内陰部動脈	左	内腸骨動脈分岐より28 cm
16.2	12	分娩後	不明	不明	不明	不明	不明
16.3	9	分娩後	46時間	右	子宮動脈・近位	右	内腸骨動脈分岐より 2 cm
16.9	12	分娩途中	···	左	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 2 cm
16.9	10	分娩前	···	左	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 2 cm
16.9	10	分娩後	不明	不明	内陰部動脈	左	内腸骨動脈分岐より29 cm
17.0	8	分娩後	15時間	不明	内陰部動脈	左	内腸骨動脈分岐より26 cm
17.2	9	分娩後	不明	不明	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 3 cm
17.8	13	分娩後	12時間	不明	子宮動脈・遠位	左	外腸骨動脈分岐より26 cm
17.9	9	分娩後	15−20時間	右	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 8 cm
18.0	9	分娩後	不明	不明	子宮動脈・近位	右	外腸骨動脈分岐より 8 cm
18.1	10	分娩後	12時間	左	子宮動脈・中位	右	外腸骨動脈分岐より32 cm
18.8	11	分娩後	不明	右	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より10 cm
18.8	13	分娩後	不明	右	不明	不明	不明
18.9	11	分娩前	···	左	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 1 cm
18.9	9	分娩後	不明	右	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 2 cm
18.9	11	分娩前	···	右	子宮動脈・近位	左	内腸骨動脈分岐より1.5 cm
19.0	11	分娩後	17時間	不明	子宮動脈・近位	左	内腸骨動脈分岐より 3 cm
19.0	12	分娩前	···	不明	子宮動脈・近位	左	内腸骨動脈分岐より 1 cm
19.4	10	分娩後	7.5時間	不明	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より13 cm
19.7	8	分娩前	···	右	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 5 cm
19.9	12	分娩後	10時間	左	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より 1 cm
19.9	8	分娩後	13時間	右	子宮動脈・近位	左	外腸骨動脈分岐より13 cm
20.0	11	分娩後	不明	不明	不明	不明	不明
21.2	16	分娩後	不明	不明	不明	不明	不明
21.9	14	分娩後	14時間	不明	子宮動脈・中位	左	外腸骨動脈分岐より20 cm
24.1	13	分娩後	5時間	不明	子宮動脈・近位	右	内腸骨動脈分岐より 4 cm

表１：子宮広間膜血腫発症時の状況と血管破綻部位

図 7：子宮広間膜血腫（腹側面）

摘出した子宮と周囲組織。右側子宮広間膜に血腫を形成。

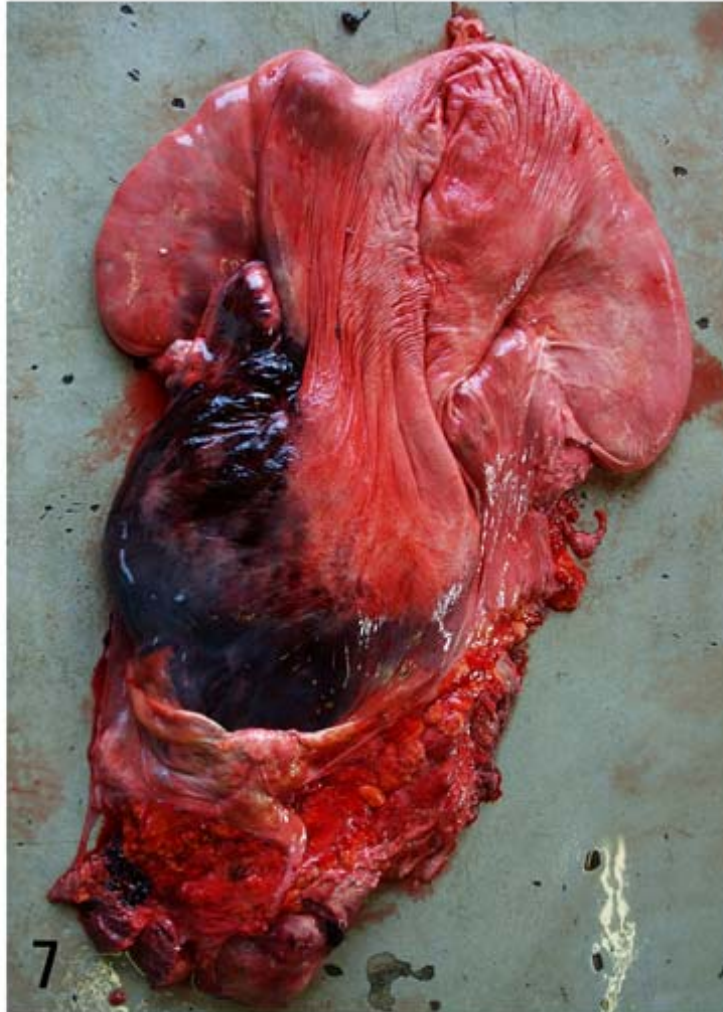



図８：子宮広間膜血腫の原因血管と頭数

血腫の原因となった血管は複数存在した。この中で子宮動脈近位（５）に最も多く破綻が認められ全体のおよそ６割を占めていた。

1: 腹大動脈、2: 外腸骨動脈、3: 内腸骨動脈、4: 卵巣動脈、5: 子宮動脈近位部、5’: 子宮動脈中位部、5’’: 子宮動脈遠位部、6: 内陰部動脈、 7: 臍動脈、8: 腟動脈、9: 腟動脈子宮枝、10: 後膀胱動脈、11: 中直腸動脈 12: 後腸間膜動脈。

3
(1 case)
1
Ureter
12
(1 case)
4
5
(18 cases)
2
6
(5 cases)
11
7
Ovary
8
Vagina
5’
(2 cases)
10
9
5”
(4 cases)
Bladder
Uterus
8

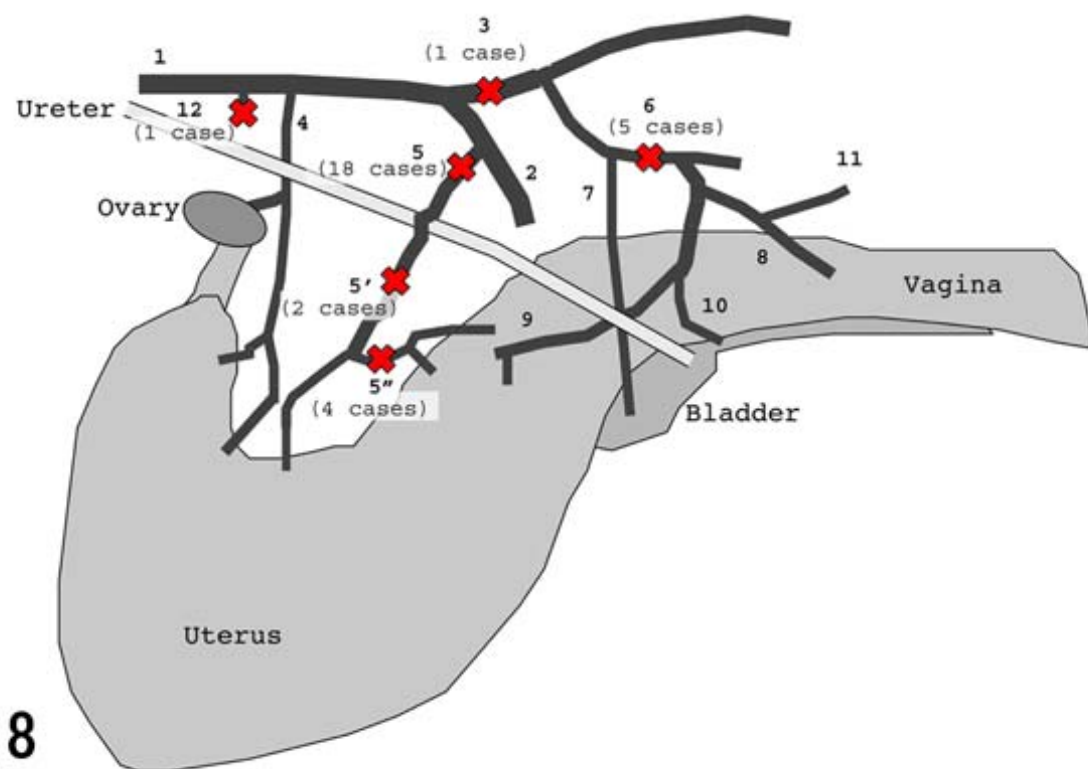



図 9:子宮動脈近位部、子宮動脈遠位部および内陰部動脈破綻時の年齢分布

子宮動脈近位部は他 2 部位と比較して破綻時年齢が有意に高かった。

（年齢）
30
25
20
15
10
5
p ＝ 0.0350
p ＝ 0.0310
子宮動脈・近位
子宮動脈・遠位
内陰部動脈

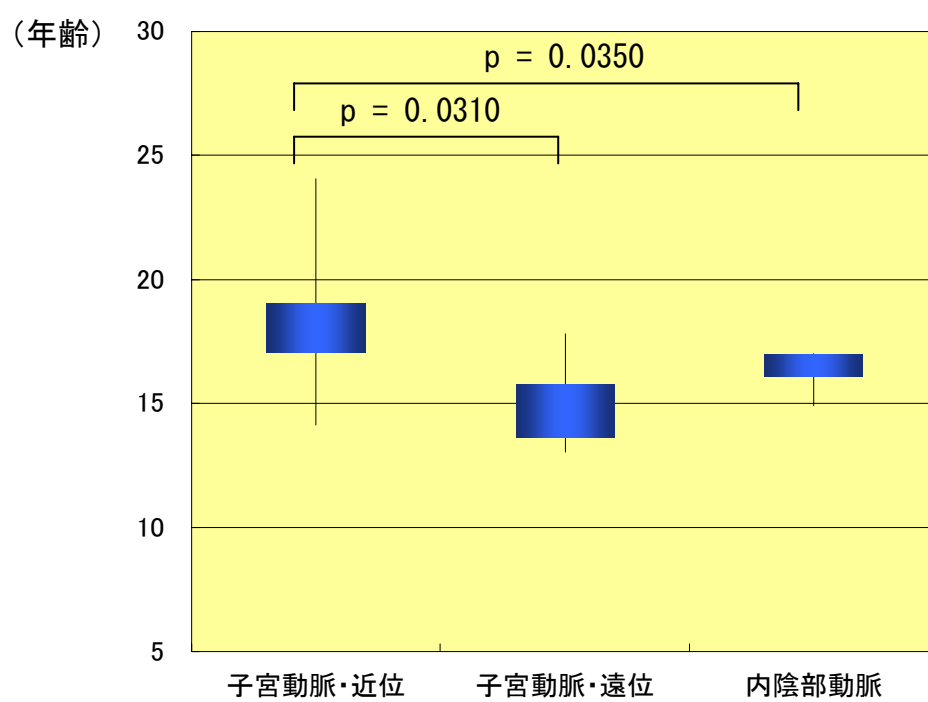



図 10：子宮動脈近位部破綻部

a）腹側面。破綻部（矢印）は腸骨動脈との分岐近くの屈曲部に観察された。

1：腹大動脈、2：内腸骨動脈、3：外腸骨動脈、4：子宮動脈。

b）破綻部断面像。この症例では破綻部およびその前後では動脈外膜下と推測される領域が拡張し血液の貯留が見られた。

c）破綻部断面像。破綻部で動脈壁内の解離が見られない例も多数存在した。

1
4
3
2
10a
10b
10c

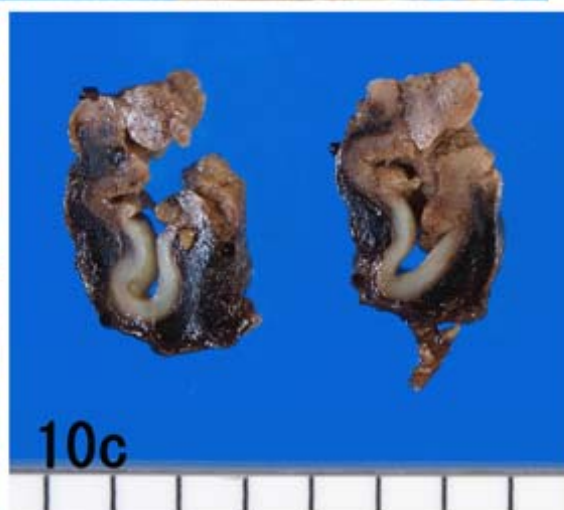



図 11：子宮動脈遠位部に見られたラセン状部

a）動脈破綻の有無にかかわらず子宮動脈遠位部にはラセン状に走行する部分（矢印）が観察された。図上方が近位、下方が子宮壁。

b）上図矢印部分を上方向に反転。動脈はこの部分でほぼ 360°回転していた。

11a
9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

11b

図 12：子宮動脈遠位部ラセン状部の破綻

子宮動脈遠位破裂例のうち２例にラセン状部での破綻が観察された。いずれも屈曲部の外側縁に動脈壁の損傷が認められた。

12

図 13：内陰部動脈破綻部

a） 破綻部（矢印）外観。

b） 破綻部周囲の血餅を除去。破綻部は矢印の箇所で完全に断裂していた。

また破綻部周囲は小血管の分岐を多数含む領域であった。

内陰部動脈
内腸骨動脈
臍動脈
13a

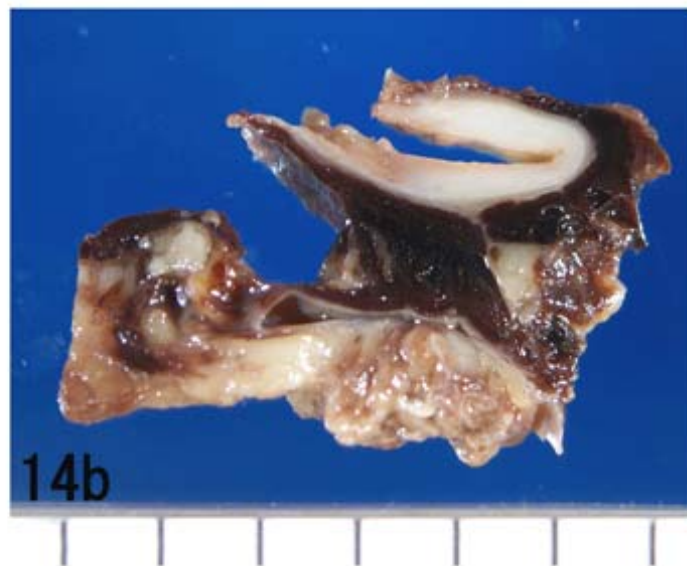
13b

図 14：内腸骨動脈破綻部

a） 破綻部外観（腹側面）。左右の内腸骨動脈分岐部のやや左側に裂孔が形成されていた。1： 腹大動脈、2： 内腸骨動脈。

b） 破綻部断面。

1
2
2
14a

14b

考察

子宮広間膜血腫を発症し死亡した36頭の雌馬について調査を行った結果、本症は高齢雌馬に発症する傾向があり、その時期は分娩後が最も多いことが明らかとなった。また、すべての発症馬は繁殖用途に供されたため、年齢が上昇するとともに、分娩回数も増加する傾向があった。このような所見は高齢馬に子宮広間膜血腫の発症が多く見られるという過去の報告と一致していた(49, 50)。一方、人や他動物種においては、周産期の子宮広間膜血腫に関する報告は非常に少ない。人では子宮広間膜血腫の発生は稀で、分娩促進や過大児の分娩、外傷、子宮口が十分に開いていない状態での鉗子を利用した分娩による血管損傷などが発症要因として考えられており、発症は初産婦に多くみられる(8, 9, 30, 38, 52)。牛では分娩時に胎子を牽引することにより子宮広間膜血腫が発症した報告がある(5)。以上のことから、人や他動物種に見られる子宮広間膜血腫は加齢や多産と無関係な偶発的な疾患であり、馬の子宮広間膜血腫はこれらと発症メカニズムの異なる疾患であると推定された。

病理解剖学的検索により、馬の子宮広間膜血腫の原因として子宮動脈、内陰部動脈、内腸骨動脈、および後腸間膜動脈の破綻が確認され、好発部位として子宮動脈近位部、すなわち外腸骨動脈ないし内腸骨動脈分岐から 15 cm 以内の領域が特定された。馬の子宮広間膜血腫に関する報告は非常に少なく、唯一Rooney (49)が周産期に発症した子宮広間膜血腫7例の原因動脈について言及しているが、破綻動脈ならびに破綻部位は様々であり、本研究で認められたような動脈破綻部位の偏り、すなわち好発部位は確認されていない。また左右で一

対を成す血管が破綻した場合、左側が多く発症する傾向が見られたが、過去の報告では右側に破綻が多いとの結果が示されており、盲腸および大結腸による子宮周囲の圧迫を左右差の原因として挙げている(46, 49)。左右不均衡な内蔵構造の他に左右差の原因として妊娠角と非妊娠角の部位差や分娩時の体位などを推測したが、今回は妊娠角や体位に関するデータを収集しておらず、左側に多発した原因を明らかにすることはできなかった。

子宮広間膜血腫の原因となる動脈の破綻は分岐部、湾曲部ならびに著しい屈曲部で多く認められた。人において筋型動脈に破綻を起こす疾患の一つに解離性動脈瘤 (cerebral (dissecting) aneurism) があり(36, 37, 51, 60)、この動脈瘤の発症には、動脈壁に生じる血行力学的ストレス、すなわち壁ずり応力が関与すると考えられている(25, 32, 53, 54)。壁ずり応力は、血流速が増す動脈分岐部やカーブ状の箇所で増加し(18, 34, 41, 56)、我々が観察した動脈破綻箇所も分岐部や湾曲部が多くを占めたことから、破綻部では高い血行力学的ストレスが動脈壁に加わっていたと考えられた。特に好発部位であった子宮動脈近位は、腸骨動脈からの分岐直後ならびに尿管との交差部において急激に屈曲していることから血行力学的ストレスを受けやすい箇所であると考えられた。また妊娠末期に向け子宮動脈の血流速が著しく増加するが(1, 22, 39)、これも動脈壁にかかるストレスを増大させる要因になると推測された。上述のように動脈破綻には部位の形状に起因する血行力学的ストレスの増加が強く関与していると考えられた。

破綻部位を確認できなかった例は調査初期に集中していたが、その原因として調査開始当初は過去の報告を参照にして卵巣動脈や子宮動脈、外腸骨動脈を

中心に破綻部位の探査を実施していたこと、および複雑な走行形態を示す内陰部動脈や腟動脈子宮枝の探査に慣れるまで頭数を要したため、検索手技が未熟であったことにより破綻部位を見逃したものと考えられた。なお、不明例では卵巣動脈、子宮動脈、および外腸骨動脈に破綻が認められなかったことから、これら以外の部位で破綻が生じたものと推測された。

本章において、子宮広間膜血腫は高齢馬で多く見られ、概ね14歳頃から発生が始まることが確認された。雌馬はほぼ毎年妊娠出産を繰り返す飼養形態をとるため、組織変化が加齢によるものか経産によるものかを区別することは難しい。しかし加齢と経産は概ね正比例の関係にあることから、年齢を基準として発症リスクを予測することは可能であると思われる。また子宮広間膜血腫発症馬の約半数で破綻が観察された子宮動脈近位部は、直腸を経由した超音波診断装置により観察可能な領域であることから(19, 47)、子宮広間膜血腫発症が疑われた際には第一に観察すべき箇所であると考えられた。また現在おこなわれている子宮広間膜血腫の治療は、鎮静剤や止血剤の投与などの対症療法が中心であるが、破綻部位が特定されたことにより、将来は外科的な止血法も処置法の一つとなる可能性が考えられた。

小括

子宮広間膜血腫は出血部位の探索が難しく、生前の診断・外科的治療が実施されていない疾患である。本章では、周産期に子宮広間膜血腫を呈し死亡した繁殖用雌馬について、病理解剖にて出血部を探索し、破綻部位を特定した。また飼養者や担当臨床獣医師に対し聞き取り調査を行ない、子宮広間膜血腫の発症状況を検索した。

2006年から2009年間での間に、北海道日高地方にて周産期に死亡し、子宮広間膜血腫と診断された36頭の繁殖用雌馬を研究対象とした。36頭の年齢は中央値17.8歳（6.0-24.1歳）、産駒数は中央値10頭（1-16頭）であった。30頭が分娩後に発症し、分娩から死亡までの経過時間が特定できた19頭のうち18頭が分娩後24時間以内に死亡していた。

病理解剖により破綻部位を確定できたものは36頭中31頭で、その内訳は子宮動脈24頭、内陰部動脈5頭、後腸間膜動脈1頭、および内腸骨動脈1頭であった。子宮動脈のなかでも腸骨動脈との分岐部に近い領域に破綻部位が集中していた（24頭中18頭）。また、子宮動脈および内陰部動脈の破綻は左側で多く発生し、その数は右側のおよそ4倍であった。血管破綻部位の年齢分布を比較したところ、子宮動脈近位の破綻は高齢馬に好発する傾向が明らかとなった。また動脈破綻は血管の分岐部、湾曲部の外周側および著しく屈曲した箇所などの血行力学的ストレスを受けやすい領域に発生することが明らかとなった。破綻した動脈の多くは動脈壁の一部に裂孔を形成していたが、数例に完全離断が見られるなど動脈破綻部の形態は一様でなかった。

本章において、子宮広間膜血腫は高齢馬で多く見られ発生は概ね 14 歳頃から始まることが確認された。雌馬はほぼ毎年妊娠出産を繰り返す飼養形態をとるため、動脈破綻の素因が加齢によるものかまたは経産によるものかを区別することは困難であった。しかし、加齢と経産は概ね正の比例関係にあることから、年齢を基準として発症リスクを予測することは可能であると思われた。また、子宮広間膜血腫発症馬の約半数で破綻が観察された子宮動脈近位は、直腸を経由した超音波診断装置により観察可能な領域であることから、子宮広間膜血腫発症が疑われた際には第一に観察すべき箇所であると考えられた。また現在おこなわれている子宮広間膜血腫についての治療は、鎮静剤や止血剤の投与などの対症療法が中心であるが、破綻部位が特定されたことにより、今後は外科的止血法も処置法の一つとなる可能性が示唆された。

第Ⅱ章

子宮広間膜血腫の原因血管における組織学的変化

小緒

第Ⅰ章で子宮広間膜血腫発症馬の病理解剖にて複数の動脈が血腫の原因血管となっていること、および破綻動脈には好発部位が存在することが明らかとなった。すなわち子宮広間膜血腫発症馬 31 頭中 24 頭で子宮動脈に破綻が見られ、そのうちの 18 頭では腸骨動脈分岐から 15 ㎝の近位部分に破綻が観察された。

すべての動脈破綻は動脈の分岐部や屈曲部に生じる傾向があったことから、血行力学的ストレスの増加を惹起する動脈形状が破綻発生に関与すると推測されたが、子宮動脈近位が顕著な好発部位であることの理由は明らかにされなかった。つまり、同様の形状を有する他の動脈と比較して子宮動脈近位に動脈破綻が多い要因は依然明らかではない。このため、破綻に至る機序がすべての箇所で同様であれば部位による差が現れる理由を、破綻機序が異なっていれば部位ごとの機序の相違を調べる必要がある。そこで破綻部位を病理組織学的に検索し、それぞれの動脈破綻の要因を推測することにより、本症の発生機序および動脈破綻に好発部位が存在する理由を明らかにすることが可能であると考えられた。

第Ⅱ章では、子宮広間膜血腫発症馬 31 頭の動脈破綻部位の病理組織学的検索を行い、観察された組織病変の分類および部位間での比較を実施した。部位間で破綻頻度に明らかな差が見られた子宮動脈については、近位部、中位部および遠位部の 3 部位から観察材料を採取した。さらに加齢・多産による影響を検討するため、子宮広間膜血腫以外の原因で死亡した若齢・少経産馬を対照として同様の検索を実施した。

材料および方法

1. 検索対象

第Ⅰ章で述べた子宮広間膜血腫発症馬のうち、動脈破綻部位が明らかとなった 31 頭の雌馬を検索対象として用いた。これらの年齢の中央値は 17.8 歳（6.0-24.1 歳）、産駒数の中央値は 10 頭（1-14 頭）であった。また、子宮広間膜血腫馬の対照として収集した、血腫発症馬より年齢が低く経産数の少ない 5 頭の年齢の中央値は 9.8 歳（8.0-10.9 歳）であり、それらの産駒数の中央値は 4 頭（2-5 頭）であった。

2. 病理組織学的検討

組織材料は、破綻部位に加え子宮広間膜間を走行する主要な動脈から採集した。子宮動脈を近位部（腸骨動脈分岐部から尿管との交差部まで）、中位部（尿管交差部から子宮動脈遠位部の分岐部まで）および遠位部（子宮体近傍）の 3 カ所に区分し、それぞれについて組織標本を作製した。固定材料の切り出しに当たっては、破綻断端を含むように動脈の縦断面と横断面を切り出し、10％中性緩衝フォルマリンにて再固定後パラフィン包埋を実施し、4 µm 厚で薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色を施した。

成績

検索対象馬の年齢、経産数、破綻血管、破綻部位、破綻様式に関するデータを表 2 に示した。血管の破綻部の構造は損傷形態により 3 種類に分類された。動脈が離断したものを完全断裂（6 頭）、 一部が破綻したものを部分断裂（25 頭）とし、さらに部分断裂した動脈は中膜と外膜の解離の有無により、動脈壁解離を伴うもの（10 頭）、および動脈壁解離を伴わないもの（15 頭）の二群に分類された（図 15）。3 種類の破綻形式のうち、 動脈壁解離を伴う部分断裂は子宮動脈近位でのみ観察された。また、完全断裂は内陰部動脈破綻例 5 頭のうち 4 頭において認められ、他では子宮動脈遠位と後腸間膜動脈にそれぞれ 1 頭ずつの発症が見られた。次にそれぞれの破綻動脈における組織学的変化について述べる。

子宮動脈では、破綻部断端に隣接する動脈中膜において間質の膠原線維成分の増加と萎縮した平滑筋が観察されることが多く、症例によっては膠原線維成分が中膜の主要構成成分となっていた（図 16）。このような中膜の線維化は破綻部近傍だけに限らず、同動脈の対側（非破綻側）を含む他部位にも広く観察された。また、動脈内膜の肥厚も破綻動脈の全域で認められた。肥厚した内膜では、最下層に短く断裂した内弾性膜が観察されることが多く、内膜細胞下には膠原線維線維、弾性線維、および豊富な細胞質を有する紡錘形を呈する細胞が重層して内膜厚を増加させていた。この紡錘形細胞は細胞形状と抗α-smooth muscle actin を用いた免疫染色により細胞質が陽性を示したことから平滑筋細胞であると判断した。また、破綻動脈で見られた内膜肥厚および中

膜線維化は、比較対照とした若齢・少経産馬群では観察されなかった。まれに、子宮動脈近位部において局所的に中膜平滑筋細胞が減数・消失することにより動脈壁が菲薄化し、小瘤状に内腔が拡張した領域が観察された（図 17）。

子宮動脈中位部以降は、肉眼的に著しいラセン状の蛇行を示す箇所あるいは子宮壁の近傍で破綻が見られ、それぞれの部位により破綻部の組織病変は異なっていた。ラセン状の部分では動脈壁の解離を伴わない不完全断裂が生じており、同部の横断像においては動脈壁を穿つように壁が著しく薄くなっている箇所が数ヶ所認められた（図 18）。このような部分では中膜平滑筋細胞は殆ど消失しており、内膜は生じた窪みの表面にそって配列していた。断裂部は壁が菲薄化した箇所に一致して観察され、断端のように見える中膜は内膜細胞で表面を覆われており、中膜伸長の痕跡もわずかであった。子宮壁に近い子宮動脈遠位部では、完全断裂と不完全断裂（解離なし）が 1 頭ずつ認められた。両者とも動脈直径は他の破綻部に比べると細く、壁の病変も内膜の軽度肥厚、中膜の伸長の他に目立った所見は認められなかった。

子宮動脈では生理的に近位部と中位部以降で動脈壁の構造に差異が認められた。すなわち、中位部以降の子宮動脈外膜は縦走する平滑筋束を豊富に含み、肉眼でも動脈外表面に縦走する多数の線条を確認することができた（図 19）。また、中位部以降の動脈壁は厚さの増減を繰り返し、内腔壁に輪状の溝が多数形成され蛇腹状の構造を呈していた（図 20）。

内陰部動脈の破綻部では中膜線維化や内膜肥厚に加え、いくつかの例では他の動脈の破綻部位では見られない中膜の凝固壊死ならびに好中球やマクロファージの浸潤が観察された（図 21）。これらの壊死・炎症像は、反対側（非破綻

側）の同等部位では観察されなかった。確認のため、調査対象馬のうち両側内陰部動脈に破綻が認められない10頭の雌馬(年齢中央値16.0歳(10.9-20.0歳))について同動脈を組織学的に観察したが、壊死・炎症像を呈した例は認められなかった。内腸骨動脈は、横断像にて輪状に走行する中膜平滑筋を遮るように縦走平滑筋ならびに付随した間質に膠原線維成分が位置しており、この部分に連続して破綻部位が存在していた（図 22）。他の動脈破綻部位で見られた内膜肥厚や中膜の線維化は見られなかった。後腸間膜動脈は完全断裂しており、伸長した断端では中膜の平滑筋間に血球が流入していた。内膜肥厚、中膜線維化、動脈壁の炎症ならびに壊死像は観察されなかった。

年齢	経産数	破綻血管	破綻部位	破綻様式
6.0	1	内腸骨動脈	内腸骨動脈左右分岐間	部分断裂・解離なし
10.1	5	後腸間膜動脈	腹大動脈分岐より　1 cm	完全断裂
13.0	8	子宮動脈・遠位	外腸骨動脈分岐より47 cm	部分断裂・解離なし
13.8	7	子宮動脈・遠位	外腸骨動脈分岐より31 cm	部分断裂・解離なし
14.1	7	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より 4 cm	部分断裂・解離あり
14.8	12	内陰部動脈	内腸骨動脈分岐より20 cm	完全断裂
15.2	10	子宮動脈・遠位	外腸骨動脈分岐より31 cm	完全断裂
16.0	10	内陰部動脈	内腸骨動脈分岐より21 cm	完全断裂
16.1	10	内陰部動脈	内腸骨動脈分岐より28 cm	部分断裂・解離なし
16.3	9	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より 2 cm	部分断裂・解離あり
16.9	12	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 2 cm	部分断裂・解離あり
16.9	10	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 2 cm	部分断裂・解離あり
16.9	10	内陰部動脈	内腸骨動脈分岐より29 cm	完全断裂
17.0	8	内陰部動脈	内腸骨動脈分岐より26 cm	完全断裂
17.2	9	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 3 cm	部分断裂・解離あり
17.8	13	子宮動脈・遠位	外腸骨動脈分岐より26 cm	部分断裂・解離なし
17.9	9	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 8 cm	部分断裂・解離なし
18.0	9	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 8 cm	部分断裂・解離なし
18.1	10	子宮動脈・中位	外腸骨動脈分岐より32 cm	部分断裂・解離なし
18.8	11	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より10 cm	部分断裂・解離なし
18.9	9	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 2 cm	部分断裂・解離あり
18.9	11	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より1.5 cm	部分断裂・解離あり
18.9	11	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 1 cm	部分断裂・解離なし
19.0	11	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より 3 cm	部分断裂・解離あり
19.0	12	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より 1 cm	部分断裂・解離なし
19.4	10	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より13 cm	部分断裂・解離なし
19.7	8	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 5 cm	部分断裂・解離なし
19.9	12	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より 1 cm	部分断裂・解離あり
19.9	8	子宮動脈・近位	外腸骨動脈分岐より13 cm	部分断裂・解離あり
21.9	14	子宮動脈・中位	外腸骨動脈分岐より20 cm	部分断裂・解離なし
24.1	13	子宮動脈・近位	内腸骨動脈分岐より 4 cm	部分断裂・解離なし

表２：子宮広間膜血腫の動脈破綻部位ならびに破綻形式

図 15：部分断裂した動脈

a）動脈壁の解離を伴う例（子宮動脈近位）。顕著に拡張している領域は動脈外膜と連続しており、解離部分が外膜と中膜の境界領域であることが明らかとなった。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 1 mm。

b）動脈壁の解離を伴わない例（子宮動脈近位部中位部境界付近）。外膜には軽度の伸長が見られるが動脈壁の解離はほとんど見られない。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 1 mm。

15a

15b

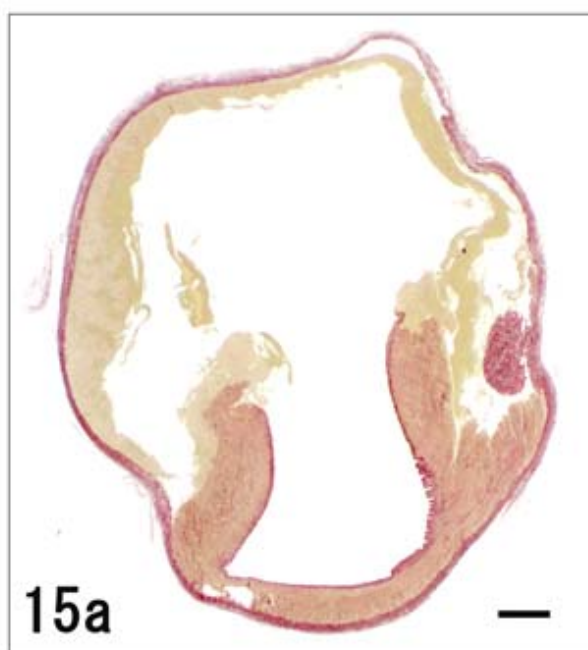



図 16：破綻部付近における内膜の肥厚および中膜の線維化。

破綻部断端に隣接する領域では内膜の肥厚および中膜の線維化が頻繁に観察された。程度の差は認められるが同様の病変は同じ動脈の全域に観察された。また、この例では中膜と外膜間の解離も明らかであった。I: 内膜、M: 中膜、E: 外膜。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 200 μm。

I
M
E
16

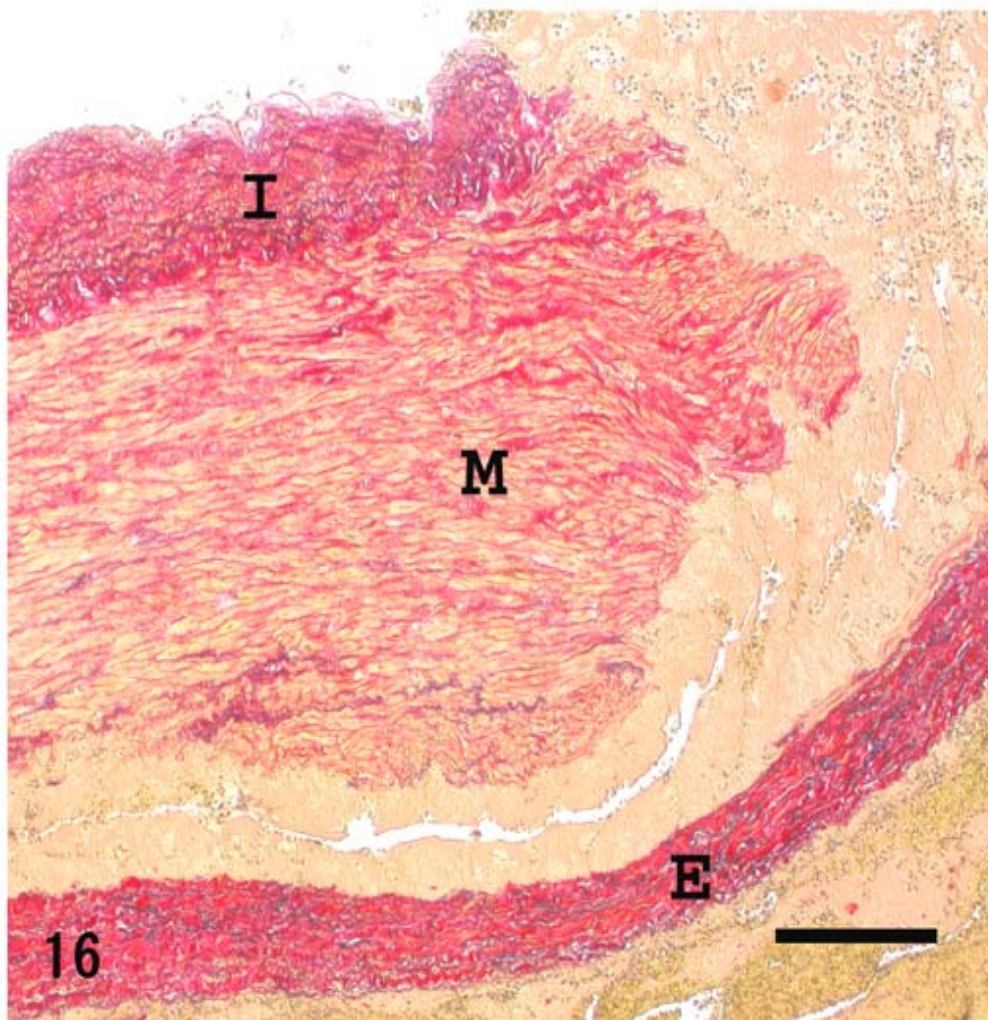



図 17：子宮動脈近位部に見られた動脈壁小瘤状拡張部。

a）肉眼像。まれに子宮動脈近位部では動脈壁が著しく菲薄化している領域が観察され、断面像にて小瘤状の内腔が確認された（矢印）。

b）小瘤状拡張部。動脈壁は三層構造を保っているが、中膜平滑筋細胞の減数・消失を伴っていた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 1 mm。

17a

17b

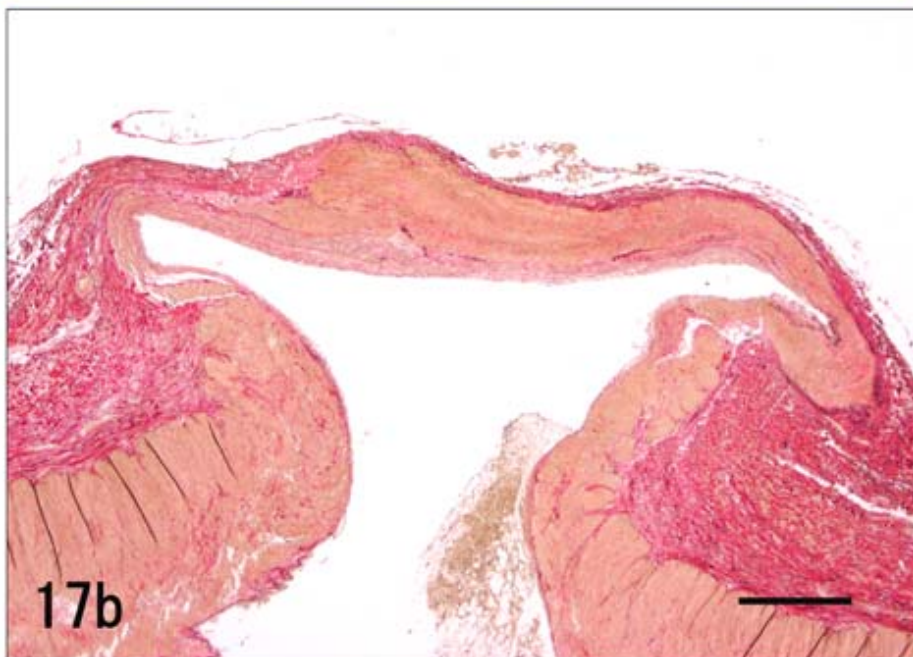
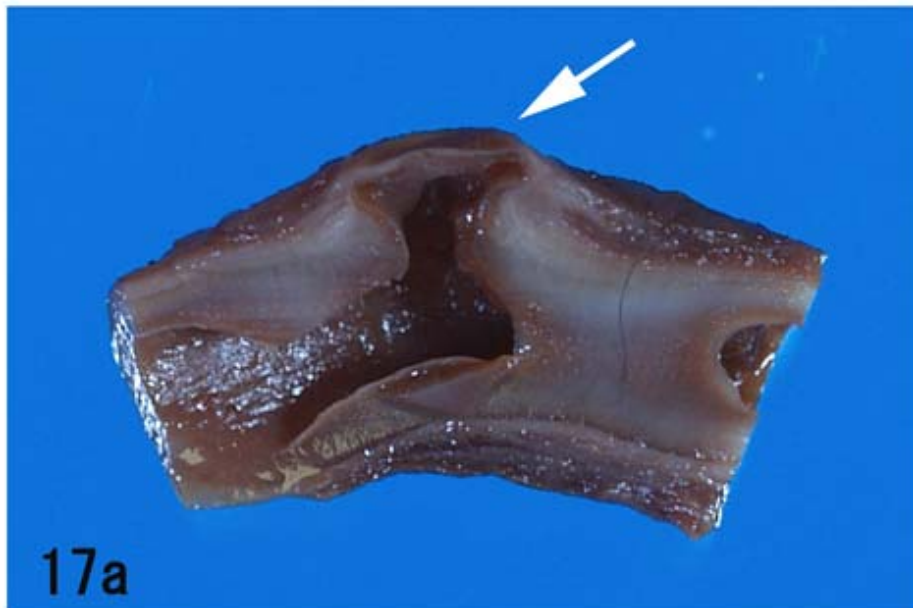



図 18：子宮動脈遠位部破綻部。

a）破綻部断面像。動脈壁に細く深い陥凹（矢印）が数ヶ所形成されていた。

Bar =3 mm。

b）断端拡大像。断端と思われた箇所の殆どは表面に内膜が存在した（矢印）。

この部分も陥凹していたものと推測された。Bar = 200 μm。

c）陥凹部拡大像。同部表面は内膜により覆われていた。Bar = 200 μm。

b
c
18a

18b
18c

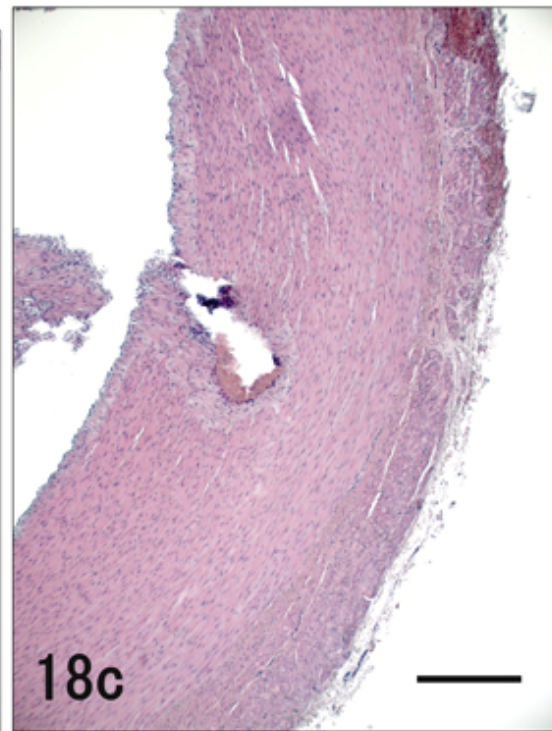
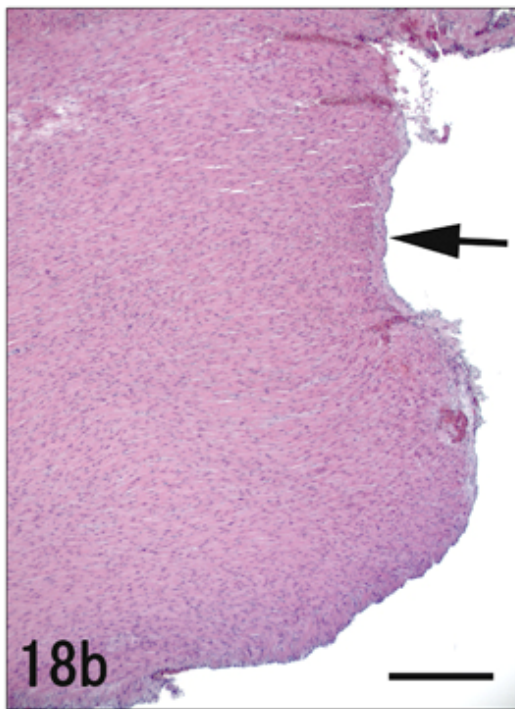
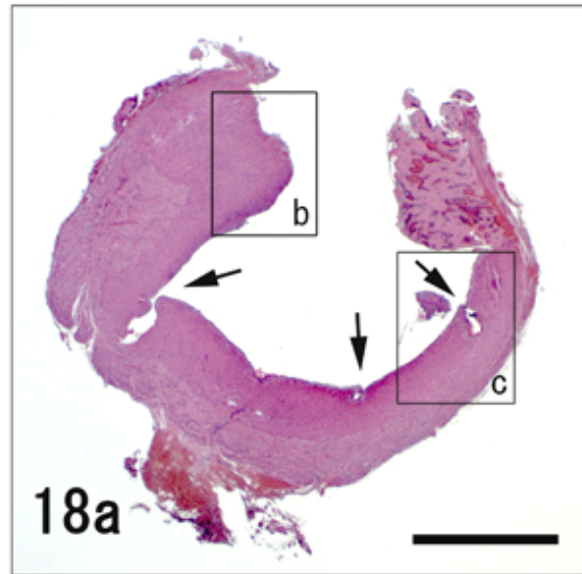



図 19：子宮動脈の部位による外膜構造の差違。

a) 子宮動脈近位部。外膜は弾性線維と膠原線維線維からなっていた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 1 mm。

b) 子宮動脈遠位部。外膜は縦走する平滑束を豊富に含んでいた。この構造は尿管との交叉部付近から始まり、子宮壁まで連続していた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 1 mm。

19a

19b

図 20：子宮動脈中位部より遠位に見られた蛇腹状の内腔壁。

a）縦断面肉眼像。内腔壁は蛇腹状の形状をしており、多数の輪状の溝が観察された。Bar = 2 mm。

b）縦断面組織像。輪状溝の部分では中膜が著しく薄くなっていた。エラスチカ・ワンギーソン染色。 Bar = 3 mm。

20a

20b

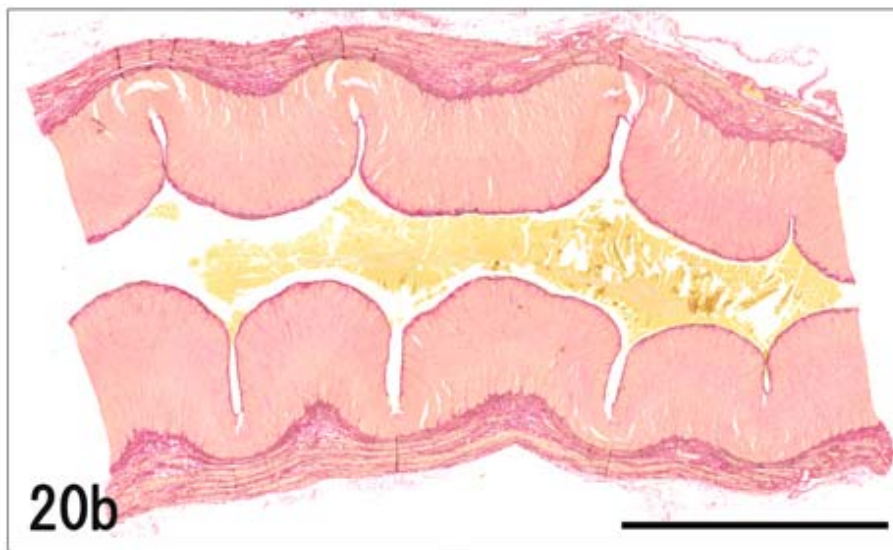



図 21：内陰部動脈の破綻部隣接部の組織像。

縦断像。動脈の中膜中層には広範にわたり壊死像（矢印）が観察され、外膜に近い部分では好中球やマクロファージの浸潤（二重矢印）が観察された。I: 内膜、M: 中膜、E: 外膜。Bar = 200 μm。

血管内腔
I
M
E
21

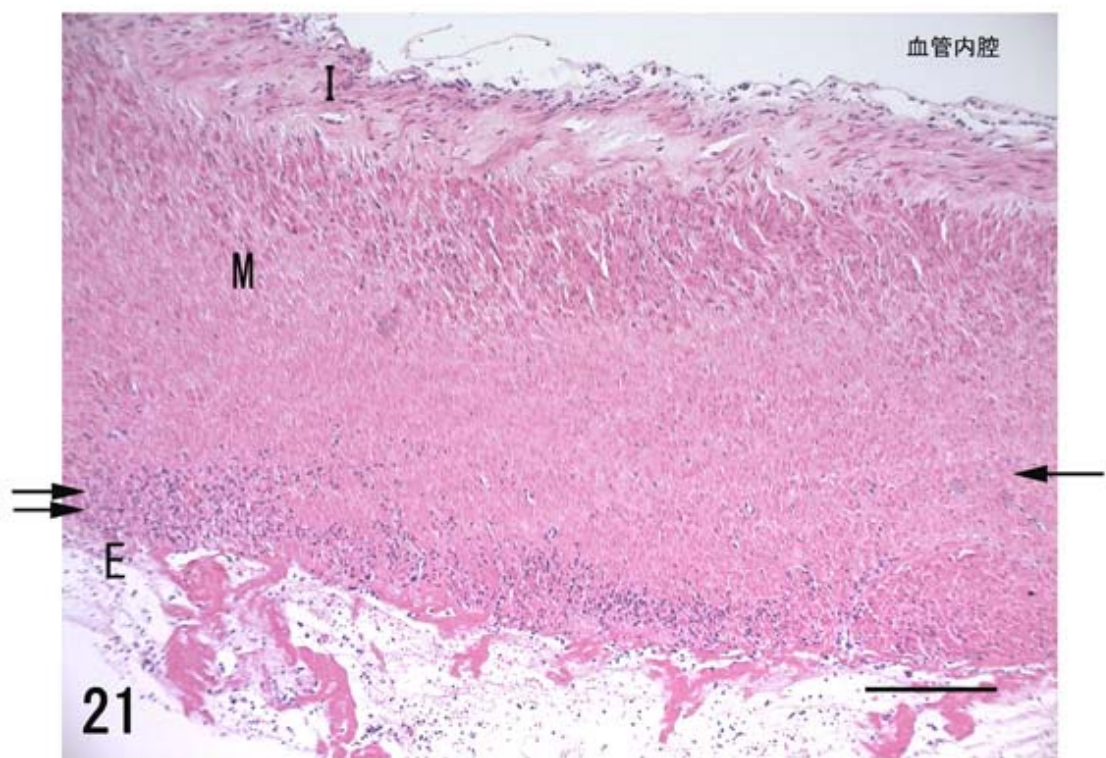
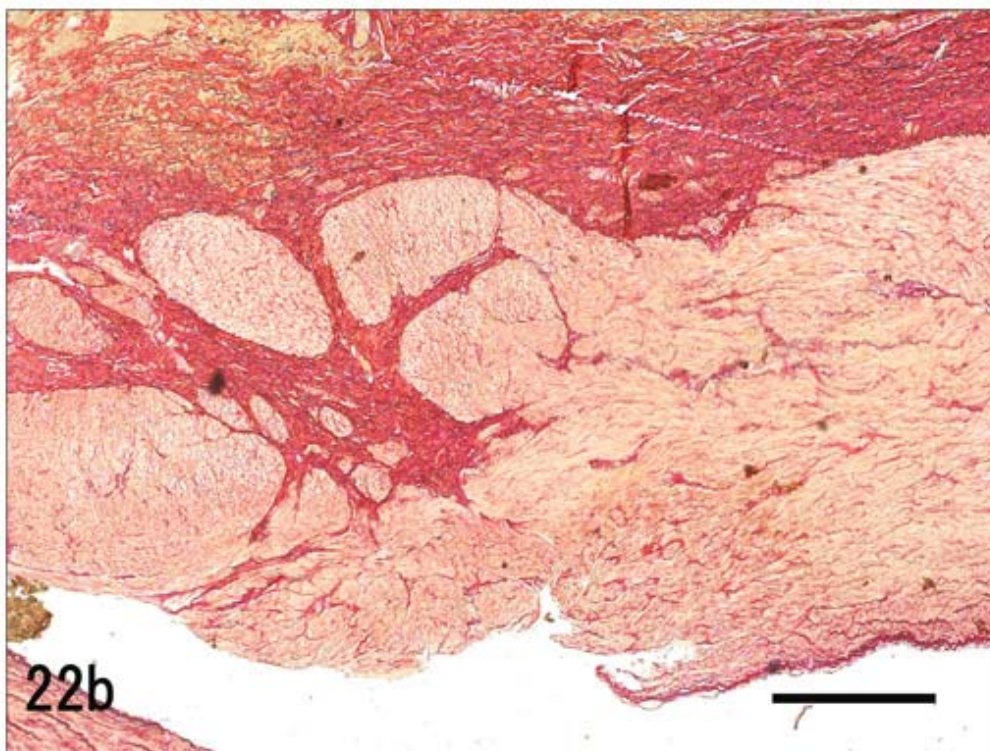
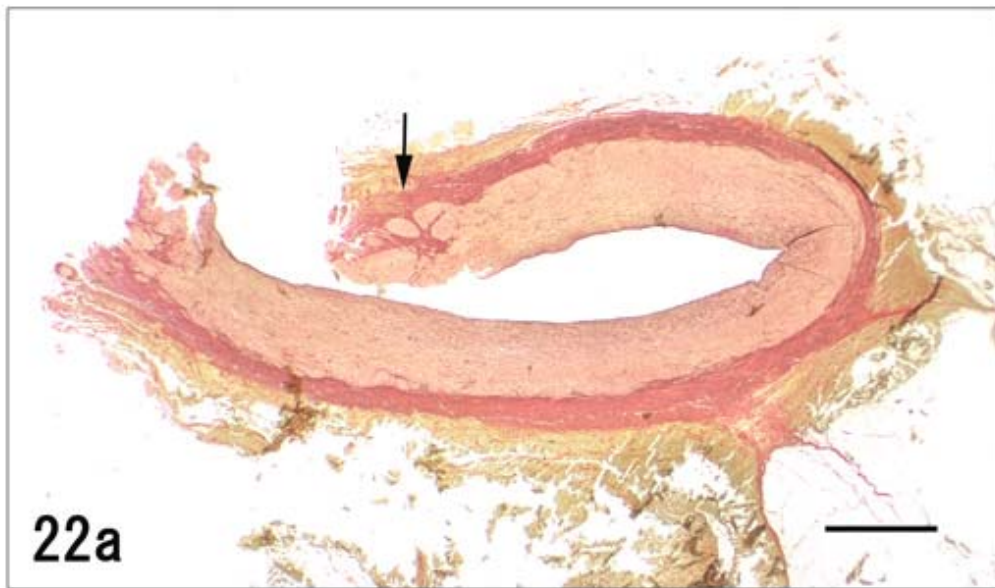



図 22：内腸骨動脈の破綻部。

a）横断面全体像。　エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 2 mm。

b）破綻部断端拡大像（上図矢印）。円周に沿って輪状に走行する平滑筋は、縦走する平滑筋束および外膜に連続する膠原線維を主とする間質により遮ぎられていた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 500 μ。

22a

22b

考察

動脈破綻部は構造別に 1）動脈が離断した完全断裂、2）動脈の一部が破綻した部分断裂のうち中膜と外膜の解離を伴うもの 、および 3）部分断裂のうち動脈壁の解離を伴わないものの 3 種類に分類された。このうち部分断裂の殆どが子宮動脈で観察された。損傷部分では、若干の伸長が見られるものの破綻部と隣接部の厚さがほぼ均一であり、炎症性細胞の浸潤は認められなかった。これらの所見は人の脳動脈瘤のうち解離性動脈瘤（dissecting aneurism）のそれに類似していた。解離性動脈瘤は内弾性膜の急激な破断により起こり(25, 37)、内膜に生じた破断面は中膜へと延伸し、結果として中膜と外膜間に偽腔、すなわち動脈瘤を形成するとされている。人の椎骨脳底動脈における解離性動脈瘤の発生には高血圧が関与すると推測されおり(51)、血圧の急激な上昇を原因とした血行力学ストレスの負荷、あるいは血管の拡張が動脈破綻の引き金であると考えられている。馬の子宮広間膜血腫の原因となる動脈破綻は分娩後に多く認められることから、周産期における血流増加(1, 39)や分娩に伴う血圧上昇(22, 59)が、人の解離性動脈瘤同様に動脈破綻の引き金になると推測された。

部分断裂は２種類の形態を示し、これらのうち解離性変化は子宮動脈近位部でのみ観察された。動脈壁破綻にかかわらず調査したすべての例において、子宮動脈の中位部以降（概ね尿管との交差部より遠位）の外膜は中膜と密に結合しており、縦走する平滑筋束ならびに弾性線維を豊富に含み厚みを増していたが、子宮動脈近位部の外膜は薄く、疎性結合組織のみから成っており、中位部以降の構造と大きく異なっていた。このような中・外膜構造の差異が、子宮動

脈において近位部にのみ解離を伴う断裂が生じる理由の一つであると考えられた。また中・遠位部には外膜の縦走平滑筋に加えて肉眼的に蛇腹状に見える動脈壁構造を有しており、この構造は動脈の伸長や拡張に対して抵抗性を増加させる要因の一つになるものと推測され、近位部のそれと比較すると中・遠位部で動脈破綻が少ない原因の一つであると考えられた。筋型動脈の外膜内に見られる縦走平滑筋は人においては伏在静脈にも観察される構造であり、牽引力に対抗する働きをもつとされている(4)。

子宮動脈近位部および遠位部の一部では、中膜平滑筋細胞の消失と線維化による動脈壁の顕著な菲薄化が特徴的に見られた。これは人の脳動脈瘤のうち嚢状動脈瘤（saccular aneurism）で観察される所見に類似していた。動脈の屈曲部などでは血管壁が血行力学的ストレスを強く受けるため菲薄化し、嚢状に拡張した結果として嚢状動脈瘤が形成されると考えられている(25, 54)ことから、同様の変化が観察された子宮動脈近位部および遠位部のラセン状部分は、肉眼的な動脈形状に加えて上述の所見からも血行力学ストレスが高い箇所であることが推察された。

さらに子宮動脈では、内弾性膜の断裂を伴った内膜肥厚、平滑筋細胞の萎縮を伴った中膜の線維化などが動脈全域で一様に見られた。これらの変化は対照とした若齢・少経産の例では観察されない所見であった。人の動脈における加齢性変化では、繰り返しの拍動圧力に起因する疲労により動脈弾性線維の断裂することが報告されている(14, 42, 55)。また、加齢に伴い腎動脈、腸間膜動脈、および脳動脈などの筋型動脈の弾性線維および膠原線維成分が増加することも報告されている(17, 57)。このため破綻した子宮動脈には、加齢による前

駆的な動脈病変が存在したものと考えられた。しかし、今回調査した高齢馬はいずれも動脈破綻を有しており、動脈内膜や中膜で見られた変化は子宮動脈破綻症例特有のものである可能性を否定できないことから、動脈破綻を伴わない雌馬を用いて動脈の加齢性変化を明らかにする必要があると考えられた。

1 頭の子宮動脈で認められた完全断裂例は、動脈壁の伸長の他に病変が乏しかった。この症例では破綻部が子宮壁に近く、動脈径も小さかったことから、子宮内での胎子の動作により子宮壁を超える圧力によって動脈損傷が発生した可能性が高いと考えられた。また内陰部動脈は、子宮壁と腸骨の間に位置していることから、牛で報告があるように、胎子が過大な場合は娩出時に同動脈が子宮壁と骨盤に挟まれ物理的な損傷を受ける可能性がある(5)。同動脈において完全断裂が多く観察された原因は、外力によって動脈が物理的損傷を受けやすい部位に位置することによるものと推測された。微生物感染、自己免疫、薬物、または尿毒症を原因とする血管炎は複数の血管に発症する(33)が、内陰部動脈における炎症性変化は当該部位に限局した急性炎症性変化であったことから、物理的損傷に起因する動脈壁細胞死の結果、当該部位に炎症が起こり、完全断裂に至ったものと推定された。

内腸骨動脈破綻部の中膜では輪状に走行する平滑筋を遮るように縦走平滑筋ならびに膠原線維性の間質が観察されたが、このような箇所は外周方向への伸張性が乏しく、血圧上昇に伴う動脈破綻の要因の一つになると考えられた。このような動脈破綻は本例のみであること、および他の症例馬とは発生年齢が大きく異なることから、子宮広間膜血腫の一般的な発症機序には含まれないものと考えられた。

後腸間膜動脈の破綻は動脈壁の伸長や平滑筋線維の離開が見られるのみで、破綻の前駆病変が見当たらなかった。本例では胎子の体が大きく難産であったために、後腸間膜やそれに包まれる小結腸や直腸の過大な牽引が後腸間膜動脈破綻の原因の一つとして疑われた。

上述のように、馬の子宮広間膜血腫では動脈破綻の好発部位が明らかに存在するものの、破綻動脈および破綻部位が多様であり、それぞれが異なる破綻要因を有することが明らかとなった。罹患馬の年齢、分娩数、分娩状況、および胎子の大きさなどの臨床所見も加味して発症部位を特定し、診断ならびに治療に役立てることが必要であると考えられた。

小括

第Ⅰ章で子宮広間膜血腫罹患馬の病理解剖によって複数の動脈が血腫の原因血管となっていること、および動脈破綻には好発部位が存在することが明らかとなった。破綻部位は動脈の分岐部や屈曲部に生じる傾向があったことから、破綻発生の要因として血行力学的ストレスの関与を推測したが、好発部位形成の理由は明らかにできなかった。本章では、子宮広間膜血腫発症馬計31頭について、動脈破綻機序を明らかにすることを目的として、動脈破綻部位の病理組織学的検索を行った。

組織学的に動脈の破綻部はその形態により１）動脈が離断した完全断裂、２）中膜・外膜間の解離を伴う部分断裂、および３）動脈壁解離を伴わない部分断裂の3種類に分類された。これらの破綻様式のうち、 動脈壁解離を伴う部分断裂は子宮動脈近位部でのみ観察された。また完全断裂は主に内陰部動脈破綻例において認められた。

子宮動脈では破綻部と隣接する領域に平滑筋細胞の萎縮を伴った中膜線維化および内弾性膜の断裂や間質の増生を伴った内膜肥厚が認められ、これらの変化は破綻部のみならず子宮動脈全域に広く観察されたことから、加齢と多経産に基因する動脈病変が存在したものと考えられた。また、破綻していない子宮動脈近位部で局所的に中膜平滑筋細胞の減数・消失により動脈壁が菲薄化し、内腔が小瘤状に拡張した領域がまれに観察されたが、これは動脈内膜が受ける血行力学的ストレスを反映した変化であると考えられた。類似した動脈壁の局所的な菲薄化は子宮動脈遠位部ラセン状部にも見られた。子宮動脈中位部以降

では外膜が縦走平滑筋束を豊富に含み、動脈壁が蛇腹様構造を呈していたことから、これらの動脈壁は牽引や内圧亢進に抵抗性を有しており、子宮動脈中位部以降において動脈破綻の発生が少ない原因の一つと考えられた。

内陰部動脈の破綻部では他の動脈破綻部では見られない中膜の凝固壊死ならびに好中球やマクロファージの浸潤が観察された。このような壊死・炎症性変化は同個体の他部位動脈には認められなかった。内陰部動脈は子宮壁と腸骨の間に位置し、妊娠中あるいは娩出時に子宮壁と骨盤に挟まれ損傷を受け易い動脈である。従って内陰部動脈の破綻は、外力による物理的損傷に起因する可能性が高いと考えられた。内腸骨動脈破綻部の中膜では輪状に走行する平滑筋を遮るように縦走する平滑筋ならびに膠原線維を主体とする間質が観察された。これらの構造は外周方向への伸張性に乏しく、血圧の急激な上昇によって動脈破綻をきたす要因になると推測された。また後腸間膜動脈破綻部には完全断裂が認められ、伸長した断端では中膜の平滑筋細胞間に血球が流入していた。本例は難産で胎子の体が大きかったことから、分娩時に後腸間膜やこれに包まれる小結腸や直腸が過大に牽引されたことに起因する動脈破綻が疑われた。

上述のように、馬の子宮広間膜血腫では動脈破綻の好発部位が明らかに存在するものの、破綻動脈および破綻部位が多様であり、それぞれが異なる破綻要因を有することが明らかとなった。罹患馬の年齢、分娩数、分娩状況、および胎子の大きさなどの臨床所見も加味して発症部位を推定し、診断ならびに治療に役立てることが必要であると考えられた。

第Ⅲ章

経産雌馬の子宮動脈の加齢性変化

小緒

総緒で示した財団法人日本軽種馬協会により作成された繁殖用雌馬の分娩時年齢分布に関する資料よれば、2005年から2008年までの4年間に日本で分娩したサラブレッド系雌馬30,431頭の出産時平均年齢は10.55歳であり全体の75%以上が13歳以下であった。第Ⅰ章で血管破綻部位が明らかとなった子宮広間膜血腫発症馬31頭の年齢の中央値は17.8歳（6.0-24.1歳）であり、繁殖用雌馬の年齢構成を考慮すると発症馬は高齢の範疇に入ると思われる。過去の報告においても分娩に伴う子宮動脈の破綻は高齢馬に発症が多いとされており(24, 46, 49, 50)、子宮広間膜血腫は高齢馬に好発する傾向が明らかである。このような発症年齢の特徴に加え、子宮広間膜血腫の血管破綻に好発部位があることを第Ⅰ章で示した。好発部位は子宮動脈の近位部（腸骨動脈の分岐部から尿管との交差部の間）であり、調査した31頭のうち18頭で同部に破綻が認められた。一方、同じ子宮動脈でも中位部（尿管との交差部から前後枝分岐部まで）および遠位部（前後枝分岐部から子宮体まで）の位置において破綻した症例数は、それぞれ2頭、および4頭であり、近位での破綻症例数と比較すると格段に少なかった。

子宮動脈近位部における破綻好発の原因として、破綻血管の形状から分岐部や屈曲部などの局所の血管壁に作用する血行力学的ストレス負荷を推測した。しかし、組織学的には破綻部の近辺で観察された内膜の肥厚や中膜の線維化などの変化は、破綻部から離れた領域や分岐部などを含まない領域の子宮動脈においても見られる傾向があった。このような子宮動脈全域に観察された変化は、

どの部位でも生じ得る加齢に伴う変化であると考えられたが、第Ⅱ章における検索対象はすべて動脈壁の破綻を示していたために、破綻動脈に特異的に見られた変化である可能性も捨てきれなかった。このため、加齢による変化であることを確認するためには、子宮動脈非破綻症例を用いた動脈構造の検討が必要であると考えられた。

人の動脈組織の加齢性変化としては細胞外マトリクスの増生や平滑筋細胞の集簇による内膜の肥厚、弾性線維の変性、中膜平滑筋細胞充実性の減少、および中膜膠原線維成分の増加がこれまでの研究により明らかにされている(2, 20, 27)。そこで本章では、幅広い年齢層の経産雌馬から観察材料を採集し、子宮動脈の内膜と中膜に着目して病理組織学的および形態学的な手法により加齢に伴う動脈組織の変化を明らかにした。また子宮動脈の部位間における内膜および中膜構造の相違についても検討した。

材料および方法

1. 検索対象

経産馬 25 頭（年齢の中央値 12.4 歳（5.9-19.0 歳））の子宮動脈および経産馬 19 頭（年齢の中央値 11.9 歳（5.9-19.0 歳））の外腸骨動脈について検索した。いずれの動脈も肉眼的に破綻が無いことを病理解剖時に確認した。

2. 病理組織学的検討

子宮動脈は近位部（腸骨動脈分岐部から尿管との交差部まで）、中位部（尿管との交差部から前後枝分岐部まで）および遠位部（前後枝分岐部から子宮壁まで）の３カ所、外腸骨動脈は腹大動脈との分岐からおよそ 10 cm の部分１カ所を採材対象とした。各部位では１カ所あたり約 3 cm の領域を採取し、横断面と縦断面の組織切片を作製した。

動脈組織を 10％中性緩衝フォルマリン液にて固定後、常法に従いパラフィン包埋を実施した。パラフィン包埋組織を 4 µm 厚で薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色ならびにエラスチカ・ワンギーソン染色を施した。なおワンギーソン染色においては膠原線維染色液として１％シリウスレッド F3BA 液を用いた。

3. 形態計測

形態計測は、動脈内膜厚および動脈中膜における膠原線維成分割合について実施した。また、動脈壁が蛇腹状でない子宮動脈近位部と外腸骨動脈は総動脈厚、中膜厚、および外膜厚の計測を併せて行った。計測にはエラスチカ・ワンギーソン染色を施した切片を使用し、光学顕微鏡下で観察後、デジタルカメラ

（LEICA DFC290）にて画像を取得した。画像は大きさ 2048 x 1536 pixel（実際の領域に換算すると 400 μm x 300 μm）、 24 bit RGB color image の条件下にて取り込み、tiff 形式で保存した。動脈内膜厚の計測には動脈横断面の切片を使用し、血管内皮から内弾性膜までの距離を内膜厚とし 1 検体あたり 10 カ所を撮影した。距離計測には画像解析ソフト Image J 1.42 q （Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA）を用い、10 カ所の平均値をその検体の代表値とした。子宮動脈近位部および外腸骨動脈における総動脈厚、中膜厚、および外膜厚の計測においても横断面の切片を使用し、内弾性板を内膜と中膜の境界、中膜平滑筋層の最外部を中膜と外膜の境界として距離計測を行った。また　動脈中膜における膠原線維成分が占める領域の計測には動脈縦断切片を使用し、内膜および外膜を含まない中膜を 1 検体あたり 10 カ所撮影した。この際、外膜の近くでは膠原線維を伴い血管外から壁内に侵入する血管が多く見られる箇所もあることから、これらの影響を減少させるために内弾性膜直下の中膜を主に撮影した。膠原線維成分はシリウスレッド陽性を示すため、画像解析ソフト Sigma Scan® Pro 5.0（Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA）を用いて赤色領域のピクセル数を抽出し、これらが画像の総ピクセル数に占める割合を調べることにより、中膜において膠原線維成分が占める領域の割合を算出した（図 22）。なお、画像に切片の破れ等による空白部が含まれていた場合、この領域を総ピクセル数から除外した。また中膜も内膜同様に 10 カ所の測定結果の平均値をその検体の代表値とした。

4. 統計処理

形態計測により得られたデータは統計ソフト R version 2.9.1 (http://www.r-project.org/)にて解析し、総動脈厚、内膜厚、中膜厚、および中膜における膠原線維成分割合と生後日数との相関ならびに各相関係数の有意性を調べた。有意性の計算にはピアソンの積率相関を使用し、有意水準を5%とした。

子宮動脈については部位間の構造差を検討するため、内膜厚および中膜における膠原線維成分割合について、各部位の全年齢の検体を一つの群としてKruskal Wallis 検定をおこなった。5%の水準で有意差が認められた場合はさらに、多重比較（Bonferroni 法）を用い差のある群間を示した。

成績

1. 病理組織学的所見

子宮動脈中膜では縦断面像についての比較を行った（図 24）。近位部では、平滑筋細胞の断面は円形から多角形を示し石垣状に配列しており、高齢になると間質の増加に伴い軽度から中等度の萎縮が認められた。平滑筋細胞間の膠原線維成分は若齢馬では薄く均質な網目状であったが、加齢に伴い平滑筋細胞の管腔側と外周側において膠原線維成分の増生が見られ、高齢馬では隣り合う複数の増生領域が連なる箇所もあった。中位部および遠位部では、平滑筋細胞の断面は紡錘形ないし多角形を呈し、内側から外側へ放射状に伸張しているような配列が見られた（図 25）。加齢に伴う間質増生は生じていたものの、平滑筋細胞の萎縮は近位部のそれらと比較すると軽度であった。中膜間質の膠原線維成分は若齢時には近位と同様に平滑筋細胞を均質な網目状に取り囲んでいたが、加齢による増生形態は若干異なっており、内外方向への増生が強く見られた(図 26)。

子宮動脈内膜では横断面像についての比較を行った。内弾性膜はどの部位においても高齢になると断裂が見られた。この断裂は近位部および中位部では若年齢から多く認められたが、遠位部では 10 歳程度まで断裂の発生は少ない傾向にあった（図 27）。内弾性膜が断裂した内膜は厚さを増し、その要因は主に膠原線維の増生と平滑筋細胞の増数によるものであった（図 28）。また断裂変性した内弾性膜の多くは再構築したと推測される連続した太い弾性線維束を 1、2 層伴っていたが、高齢になるにつれこのような弾性線維束に替わって細い弾性

線維束が内膜に観察されるようになった。

検索した全年齢層において外腸骨動脈の内弾性膜断裂は少なかったが、血管内皮から内弾性膜までの間隙はやや広く、膠原線維からなる間質がそこを埋めていた。この間質は時おり数層の細い弾性線維を混じていた。また同動脈中膜では平滑筋細胞は短紡錘形ないし多角形を示しており、平滑筋細胞間の膠原線維成分は、弾性線維を伴い大きな網目状に数十個の平滑筋細胞を取り囲むものと、この中の個々の平滑筋細胞を取り囲むものの２種類が観察された（図 29a）。加齢に伴い大きな網目状の構造ならびにそこに含まれていた弾性線維は目立たなくなり、代わって膠原線維が増加する傾向が現れた（図 29b）。

2. 統計学的解析

子宮動脈の平均内膜厚は、近位部39.38 ± 27.23 μm (S.D.)、中位部 22.70 ± 11.08 μm (S.D.)、および遠位部 17.41 ± 9.58 μm (S.D.)となり、遠位になるに従い内膜厚の減少する傾向がみられた。３部位の内膜厚について Kruskal Wallis 検定による比較を行ったところ、有意差（p=0.0124）が認められたため多重比較(Bonferroni 法)を実施した。この結果、近位部-中位部間(p=0.0140)および近位部-遠位部間（p=0.0109）に有意差が確認された（図 30）。また、内膜厚と生後日数の相関を部位別に調べたが、いずれの動脈も内膜厚と生後日数との間に相関関係は見られなかった（図 32）。

子宮動脈中膜における膠原線維間質占有率の平均値は、近位部34.9 ± 8.3 % (S.D.)、中位部 36.1 ± 7.8 % (S.D.)、および遠位部 35.6 ± 7.3 % (S.D.)となり 3 部位間で大きな差違はみられなかった。Kruskal Wallis 検定において

も部位間で有意差は認められなかった（図 31）。また、外腸骨動脈中膜における膠原線維間質占有率は 46.8 ± 6.2 %（S.D.）を示し、子宮動脈に比べ高い傾向があったため多重比較（Bonferroni 法）を実施したところ、子宮動脈の３部位との間に有意差が認められた（外腸骨動脈 – 子宮動脈近位部：p=0.0015、外腸骨動脈 – 子宮動脈中位部：p=0.0059、外腸骨動脈 – 子宮動脈遠位部：p=0.0028）。生後日数と膠原線維間質占有率の相関を部位別に調べたところ、子宮動脈のすべての部位で有意差のある正の相関関係（近位部：r=0.5931, p=0.0018；中位部： r=0.4796, p=0.0153；遠位部：r=0.4930, p=0.0123）が確認された（図 32）。このような相関関係は外腸骨動脈ではみられなかった。

子宮動脈近位部と外腸骨動脈を用いた総動脈厚、中膜厚、および外膜厚の計測結果から、子宮動脈近位部ではすべての計測項目において生後日数との間に有意な正の相関（総動脈厚：r=0.6911, p=0.0002；中膜厚：r=0.6405, p=0.0007；外膜厚：r=0.4156, p=0.0435）が、外腸骨動脈では生後日数と外膜厚の間にのみ有意な負の相関（r=−0.5656, p=0.0116）が認められた。また、計測値から算出した総動脈厚に対する中膜厚の割合は、外腸骨動脈で生後日数との間に有意な正の相関（r=0.5358, p=0.0181）がみられた（図 33）。

図 23：中膜における膠原線維成分割合の測定方法

a）測定用写真。

b）解析ソフト上でシリウスレッドに染まる色相（左図矢印部分）とそれ以外の色相（右図矢印部分、空白部を除く）を選択する。

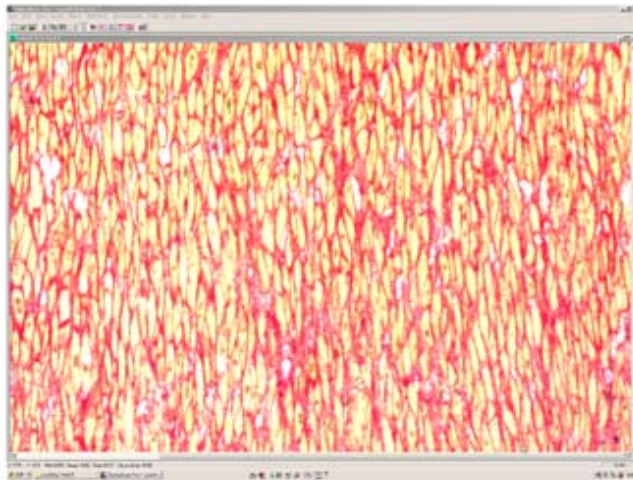
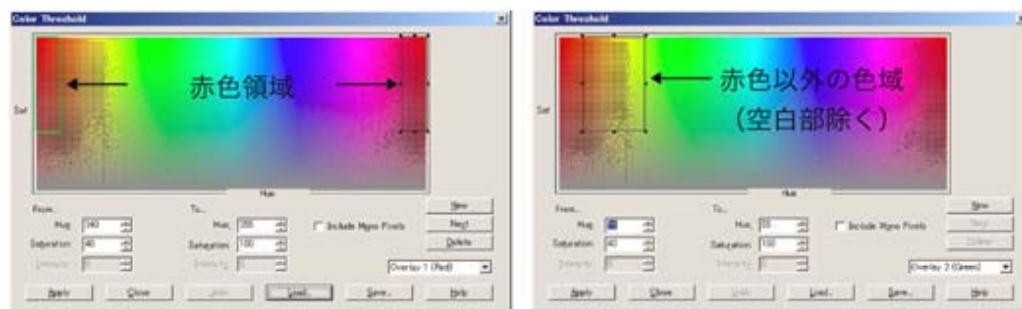
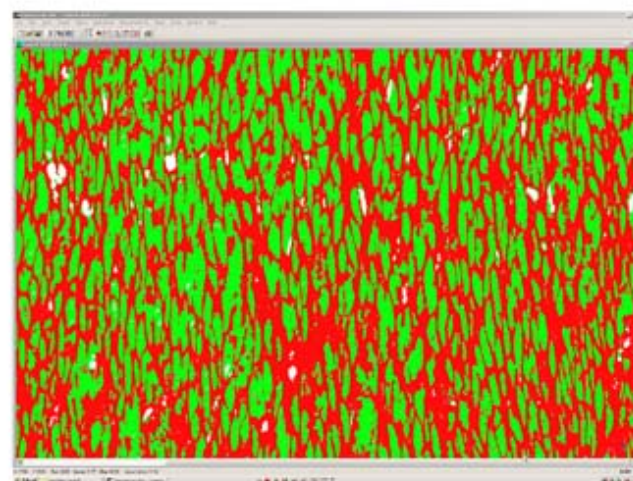
c）測定用写真を選択した色相で区分し二値化、空白部を除いた画像全体に対する赤色領域の割合を膠原線維成分の割合として算出する。

23a

23b

23c

図 24：子宮動脈近位部中膜（a：7.1 歳、b：13.7 歳、c：16.6 歳）

a）子宮動脈近位部の中膜平滑筋細胞は楕円形ないし多角形の断面を呈し、敷石状に配列していた。間質の膠原線維成分は薄く概ね均質であった。

b）加齢に伴い間質の膠原線維成分は増加した。増加部分は主に平滑筋細胞の内腔側および外膜側で多く見られる傾向があった。

c）高齢馬では著しい間質増生が見られるものもあったが、その形状は b で観察された平滑筋細胞内外側の増生領域が複数結合したような連続したものであった。また間質の増加に伴い平滑筋細胞の萎縮も観察された。

いずれも縦断像。画像上側が内膜側。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 µm。

※次ページに続く。

24c

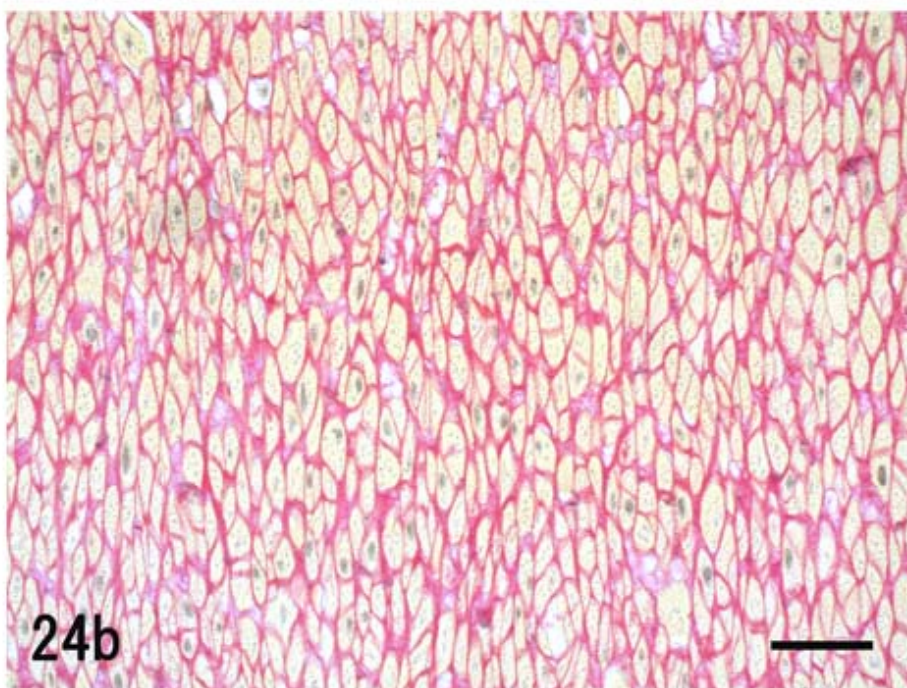
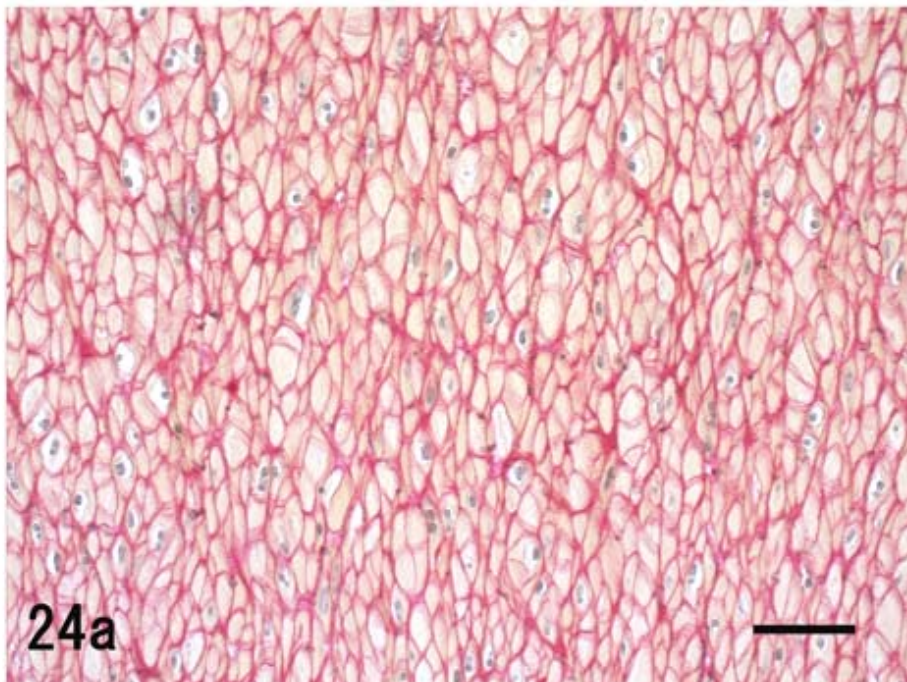
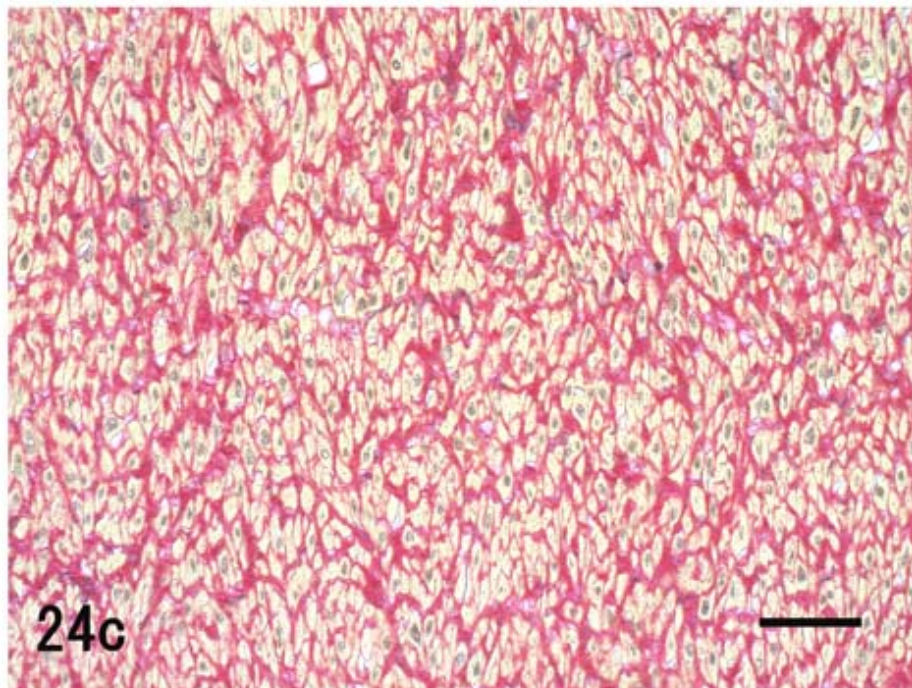



図 25：子宮動脈遠位部中膜（8.0 歳）

縦断像。図上方が内腔側。平滑筋細胞の断面は多角形ないし紡錘形を呈しており、その多くは放射方向に伸長していた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 μm。

25

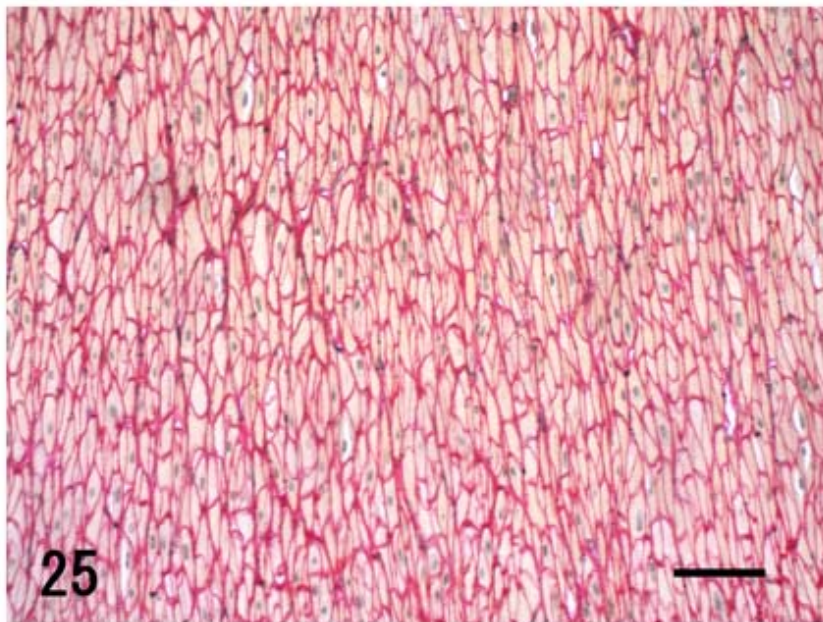



図 26：子宮動脈遠位部中膜（18.9 歳）

縦断像。図上側が内腔側。高齢馬では平滑筋細胞間の膠原線維成分が増生していたが、平滑筋細胞の萎縮は比較的軽度であった。また膠原線維増生形態は近位部のそれと異なり内外方向への増生が多く見られた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 µm。

26

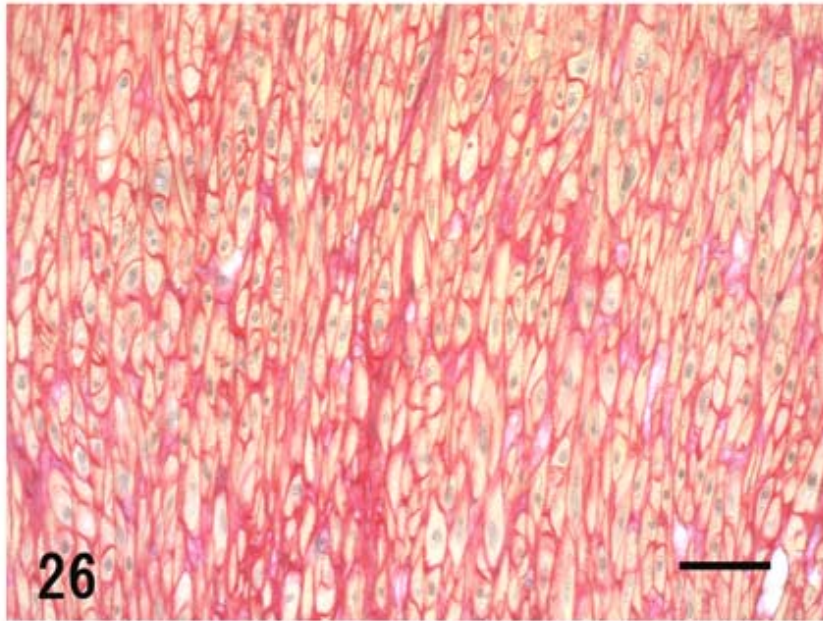



図 27：子宮動脈内膜（a: 8.0 歳、遠位部、b: 8.1 歳、近位部）

a）検索対象馬のうち年齢が低いものでは、子宮動脈遠位部の内膜は血管内皮と明瞭な内弾性膜のみからなる一般的な内膜構造を示していた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 μm。

b）同年代でも近位部および中位部では内膜は肥厚し、内弾性膜の断裂（矢印）や弾性線維あるいは膠原線維成分の増加を伴う像が観察された。内膜内には長軸に沿って配列する平滑筋細胞も認められた。エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 μm。

27a

27b

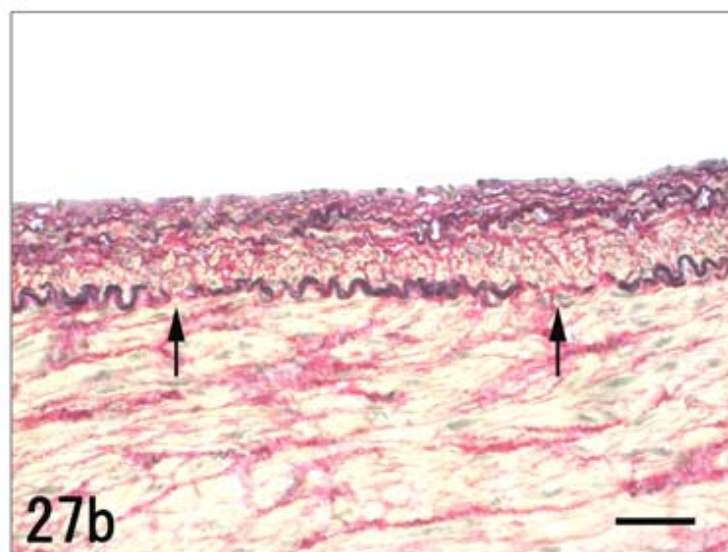
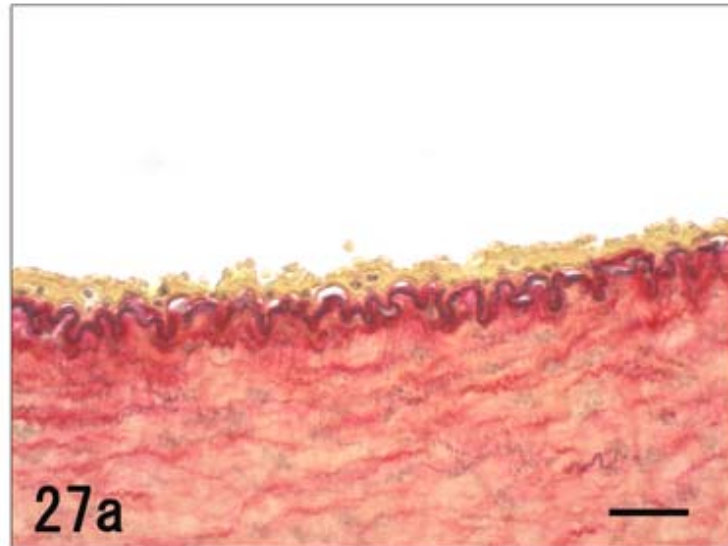



図 28：高齢馬の子宮動脈近位部内膜（18.9 歳、a，b は同一血管）

　子宮動脈近位部では加齢に伴い膠原線維成分の増生を主体とする内膜の著しい肥厚が多数観察された。示した例では激しい膠原線維増生に加え弾性線維束の減少・消失も顕著であった。矢印は本来の内弾性膜であると考えられた。

a）ヘマトキシリン・エオジン染色、b）エラスチカ・ワンギーソン染色。Bar = 30 μm。

28a

28b

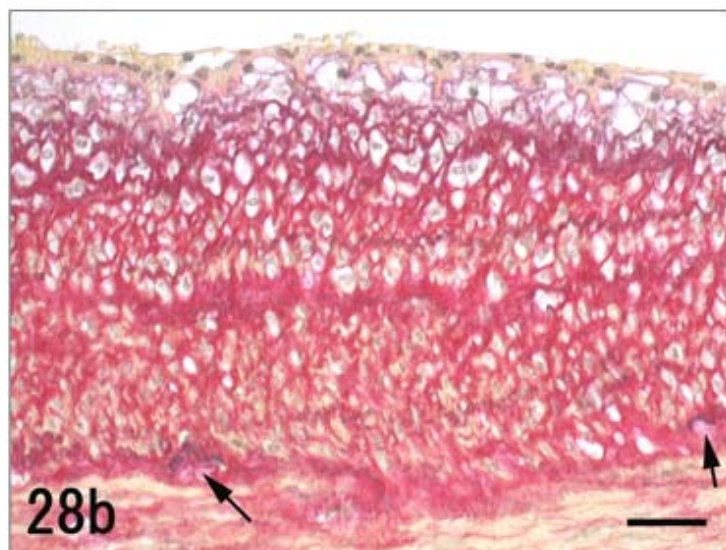
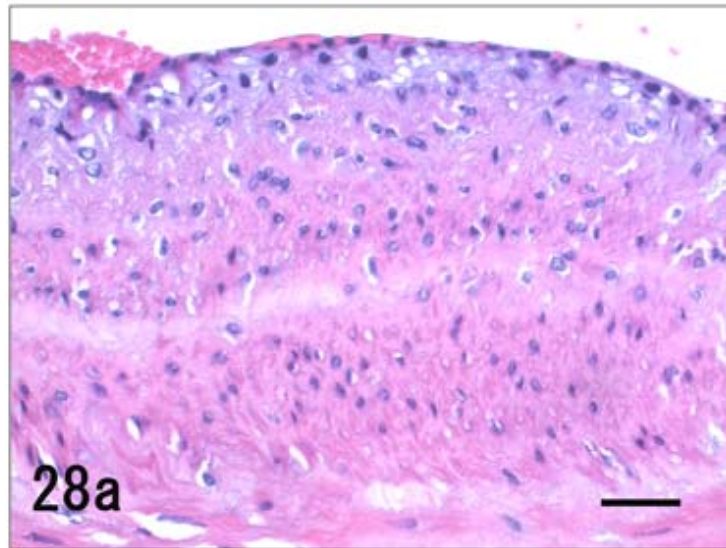



図 29：外腸骨動脈中膜（a：8.5 歳、b：18.9 歳）

若齢個体では、外腸骨動脈の中膜平滑筋間に弾性線維と膠原線維成分が網目状に位置している像が観察されたが、高齢個体では同様の構造は減少し、弾性線維の断裂ないし消失が観察された。エラスチカ・ワンギーゾン染色。Bar = 100 μm。

29a
29b

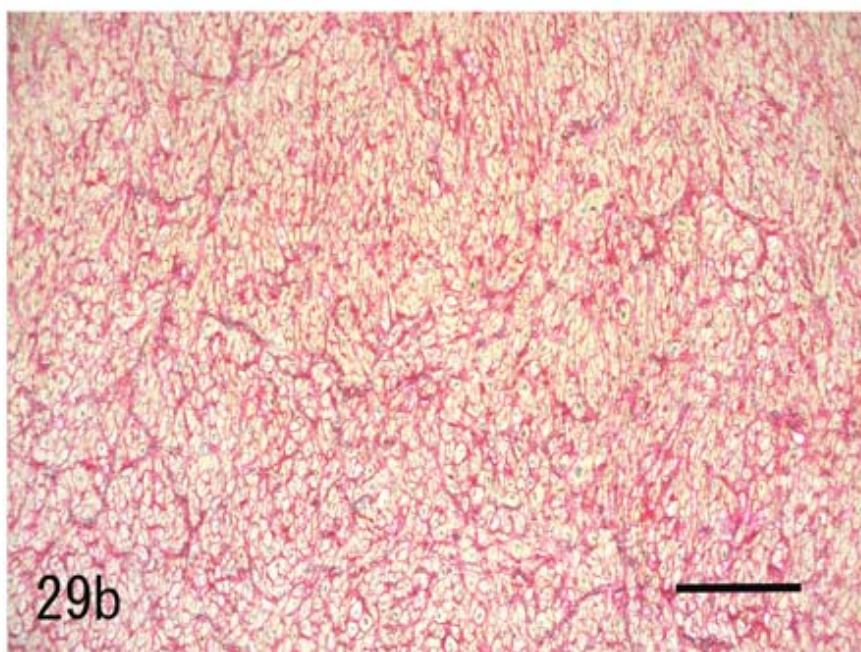
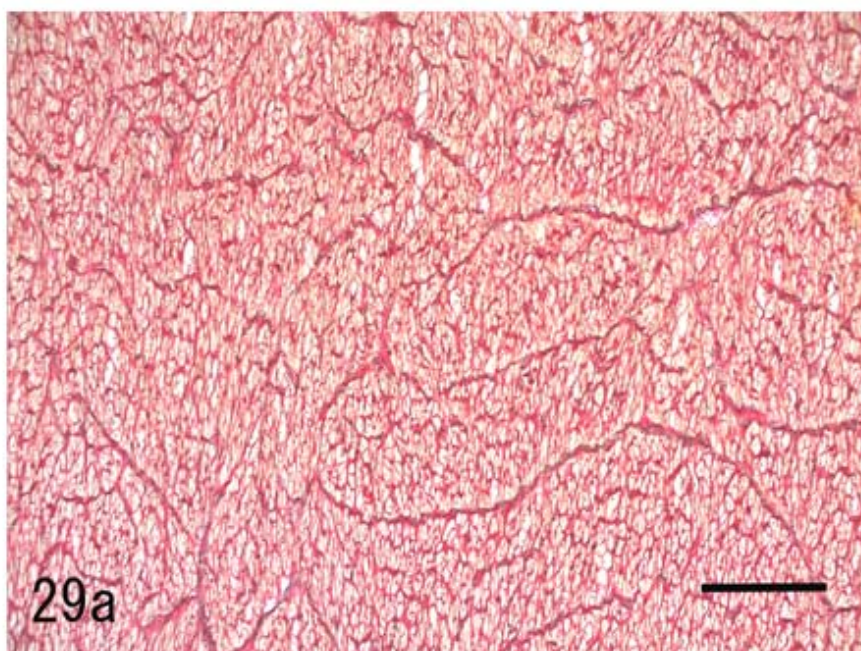



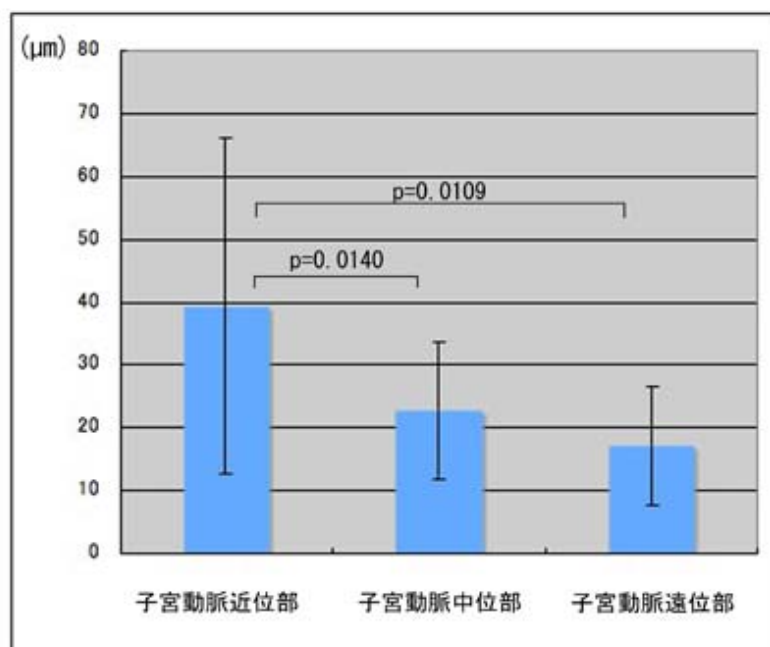
図 30：子宮動脈内膜厚の部位毎の比較

近位部-中位部間および近位部-遠位部間に有意差が確認された。

図 31：子宮動脈中膜における膠原線維成分割合の部位毎の比較

各部位間で有意差は見られなかった。

30

(%)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
子宮動脈近位部
子宮動脈中位部
子宮動脈遠位部

31

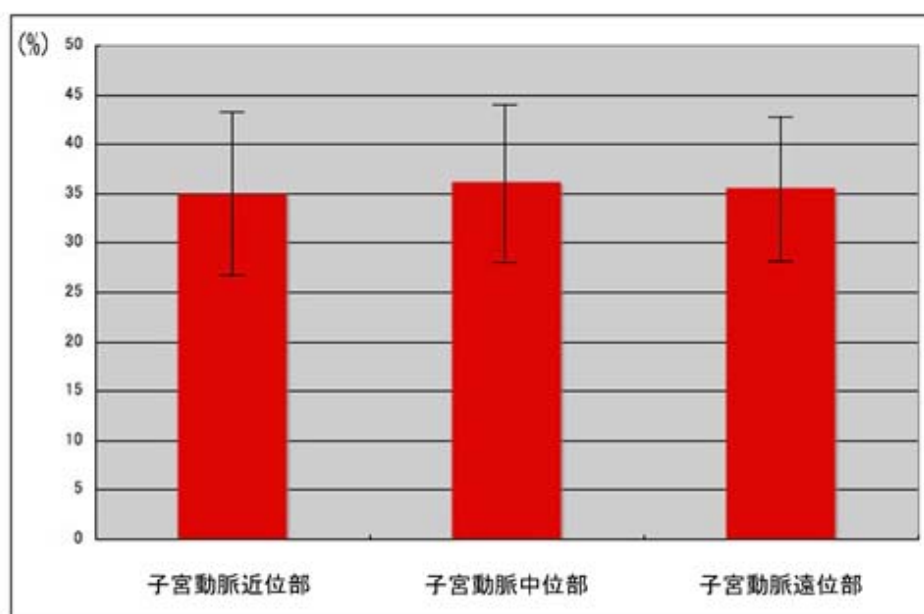



図 32：生後日数と内膜厚および中膜における膠原線維成分割合の相関

いずれの部位においても、生後日数と内膜厚の間に相関関係は見られなかった。一方、中膜における膠原線維成分割合は、子宮動脈のすべての部位で生後日数との間に正の相関関係が確認された。

動脈内膜厚
動脈中膜に置ける膠原線維成分の割合
子宮動脈近位部
子宮動脈中位部
子宮動脈遠位部
外腸骨動脈
r=0. 3369
p=0. 0995
r=0. 5931
p=0. 0018
r=0. 3545
p=0. 0821
r=0. 4796
p=0. 0153
r=0. 2545
p=0. 2197
r=0. 4930
p=0. 0123
r=0. 2116
p=0. 3844
r=0. 1808
p=0. 4589
(µm)
(%)
(日)

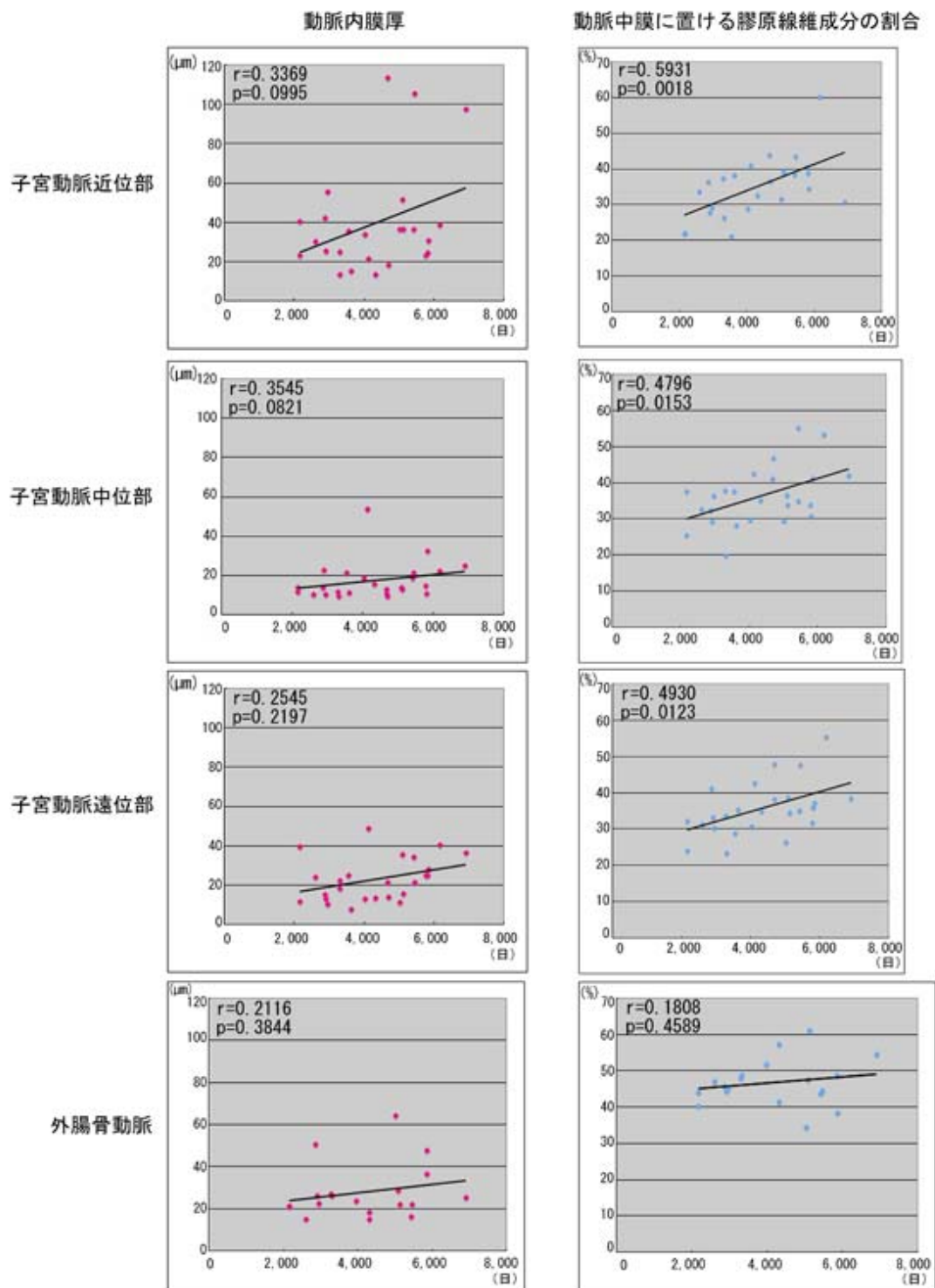
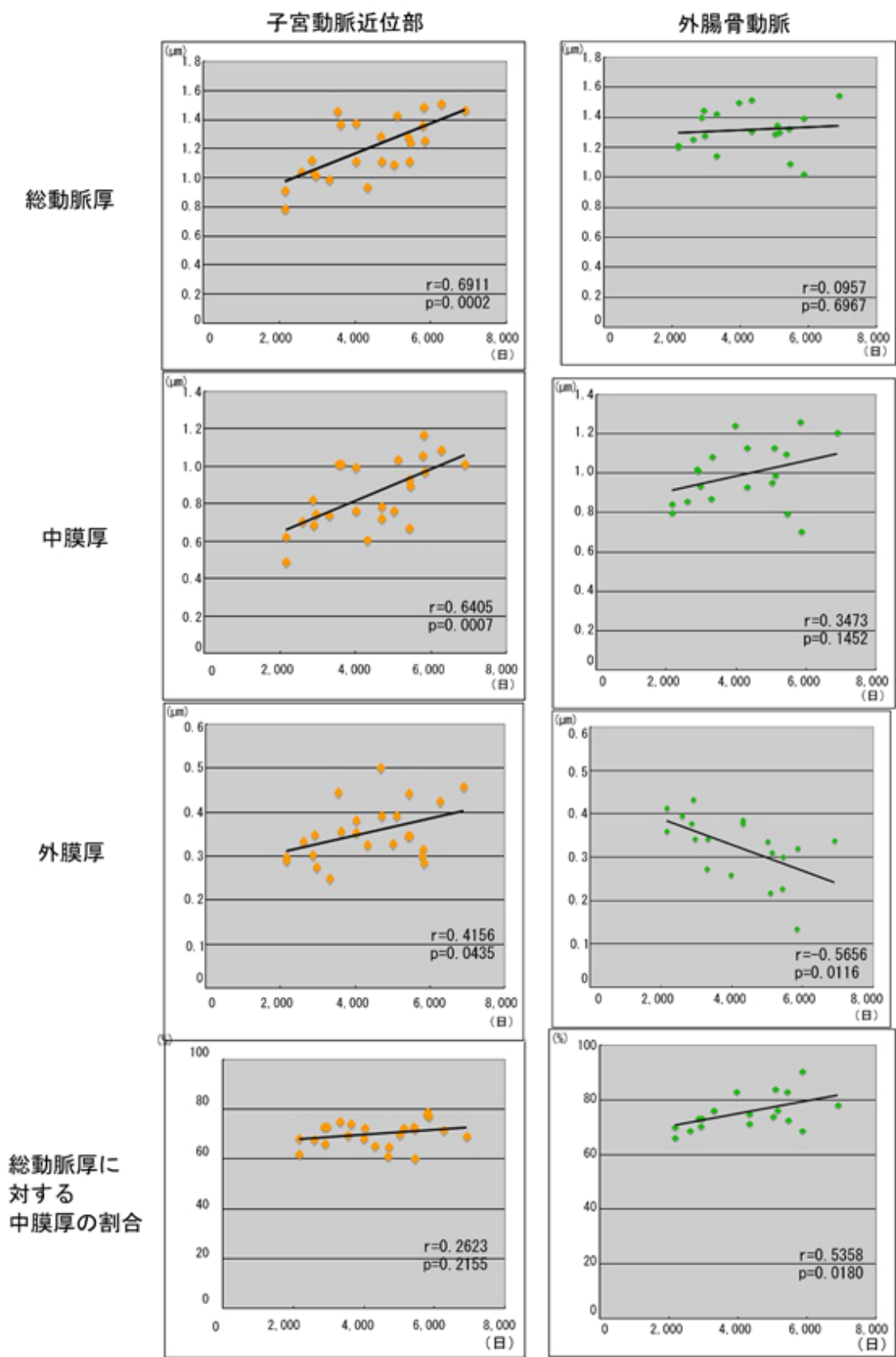



図 33：総動脈厚、中膜厚、および総動脈厚に対する中膜厚の割合の生後日数に対する相関

子宮動脈では、総動脈厚、中膜厚、および外膜厚において生後日数との間に正の相関関係が認められた。外腸骨動脈では、外膜厚と生後日数との間に負の相関関係が、総動脈厚に対する中膜厚と生後日数との間に正の相関関係がみられた。

子宮動脈近位部
外腸骨動脈
総動脈厚
中膜厚
外膜厚
総動脈厚に
対する
中膜厚の割合
r=0.6911
p=0.0002
r=0.0957
p=0.6967
r=0.6405
p=0.0007
r=0.3473
p=0.1452
r=0.4156
p=0.0435
r=-0.5656
p=0.0116
r=0.2623
p=0.2155
r=0.5358
p=0.0180
(日)

考察

本研究の成績から、経産雌馬の子宮動脈では人や実験動物と同様な加齢性変化が生じることが明らかとなった。組織学的には、動脈内膜では細胞外マトリクスの増加や平滑筋細胞の増生による肥厚、中膜では平滑筋細胞の萎縮と細胞間質の膠原線維成分の増加が生後日数の増加とともに観察された。統計学的には、子宮動脈のすべての部位において生後日数と中膜における膠原線維成分割合の間に正の相関関係が認められたことから、加齢により中膜の線維化が進行するものと考えられた。また、総動脈厚、中膜厚、外膜厚、および総動脈厚に対する中膜厚の割合と加齢の関係を子宮動脈近位部を用いて調べたところ、動脈厚、中膜厚、および外膜厚は生後日数と正の相関を有す一方で、動脈厚に対する中膜厚の割合には加齢の影響はみられなかった。このことから子宮動脈近位部は、加齢に伴い全層が同様に厚さを増して壁が肥厚していたと推測された。

人や実験動物では加齢に伴う血管変化について多くの報告がみられるが、内膜の主な変化としては内弾性膜の変性・断裂および内膜肥厚が報告されている。弾性膜変性の原因としては、循環に伴う繰り返しの負荷による弾性線維の疲労性断裂(14, 55)や、弾性線維合成と崩壊の不均衡による弾性線維間架橋の減少による弾性線維の質の変化(58)が示されている。また内膜の肥厚は内皮細胞下への膠原線維、フィブロネクチンやプロテオグリカンなどの細胞外基質の蓄積や平滑筋細胞の増殖によるとされている(20, 27)。内膜に蓄積した細胞外基質は主に内膜内に位置する合成型に転換した平滑筋細胞により産生されるが(44)、

元来内膜は一層の内皮細胞と内弾性膜から成り立っており、平滑筋細胞は存在していない(11)。これらの平滑筋細胞は中膜由来とされており、ラットの頸動脈内膜を人工的に傷害した実験では弾性膜の不連続部分から中膜平滑筋が遊走することが明らかにされている(27)。人の冠状動脈の内膜肥厚の調査においても、断裂した内弾性膜を通り内膜へ平滑筋細胞が移動する像が中高齢者に多く観察されている(16)。また、中膜における加齢性変化としてラットでは膠原線維量の増加が報告されている(2, 10)。膠原線維増加の要因として平滑筋細胞の萎縮、減数による中膜の細胞率(cellurality) の低下が挙げられており、これにより生じた平滑筋細胞間隙を埋めるように膠原線維成分が増加するとされている(21, 44)。上述の動脈内膜および中膜の変化は本研究で用いた子宮動脈においても年齢の上昇と共に観察されたことから、経産雌馬の子宮動脈は人やラットと同様の加齢性変化を有していると考えられた。

組織学的には加齢による変化が観察された子宮動脈内膜であったが、統計学的にはいずれの部位においても、動脈内膜厚と生後日数の間に相関は認められず、加齢が動脈内膜厚に与える影響は比較的小さいものであると考えられた。一方、内膜厚の比較を部位ごとに行ったところ、近位部と中位部以降に有意な差が確認され、遠位になるに従って内膜厚が減少することが明らかとなった。

血流増加などによる動脈内膜面に対する血行力学的ストレスの上昇は血管径の増大を招き、結果として内弾性膜の断裂が生じると報告されていることから(25, 31)、子宮動脈近位部で内膜の厚さが増加していた理由の一つとして、同部の形状的特徴が考えられた。すなわち、子宮動脈近位部は腸骨動脈との分岐部で急激に屈曲しており、内膜が血行力学的ストレスを受けやすいこと、およ

び近位部動脈壁は中位部以降にみられる外膜縦走平滑筋束（第Ⅱ章参照）を含んでいないため種々の要因による血管径拡張に対して抵抗性が低いことが子宮動脈内膜厚に差違が生じる原因として推察された。また、妊娠雌馬の子宮動脈の血流速度は妊娠の進行に伴い著しく上昇することを示した報告（39）から、子宮動脈内膜は妊娠により定期的に高い血行力学的ストレス負荷を受けていると考えられた。

これまでの経産雌馬における子宮広間膜血腫の原因血管に関する研究は破綻が見られた血管の組織変化にのみ焦点が当てられており(49, 50)、馬の加齢性動脈変化に関する報告はみられなかった。本研究により、破綻が見られない子宮動脈に加齢性変化が生じていること、および加齢の影響を受けない部位特異的な変化が子宮動脈に存在することが明らかにされた。これらの変化は高齢馬における子宮動脈破綻の好発部位の成立に影響を与える基礎的な変化であると考えられた。また破綻に至らないまでも、これらの動脈病変は動脈壁硬化（arterial stiffness）の進行に関与し、動脈壁硬化の進行は収縮期血圧の上昇につながることから(15, 28, 29, 35)、子宮動脈の分布先である子宮に位置する微小血管への影響も推測された。過去の報告により雌馬の子宮壁内の小動脈について加齢に伴い内膜弾性線維の増生および平滑筋細胞減少による中膜菲薄化が生じることが知られており(40, 43)、加齢などによる子宮動脈の血管壁硬化の進行、およびこれに続発する末梢血圧上昇は子宮壁小動脈病変の形成要因として考慮する必要がある。

子宮動脈と比較するために実施した外腸骨動脈の形態計測において、総動脈厚、内膜厚、中膜厚、および中膜における膠原線維成分割合は生後日数との有

意な相関が認められなかったものの、外膜厚および総動脈厚に対する中膜厚の割合には相関が認められた。このことから、外腸骨動脈の中膜は、加齢に伴い弾性線維の減少や膠原線維配列の改変などの組織変化により領域を拡大したものの外膜が領域を減じたため、外腸骨動脈の総壁厚は大きく変化しなかったと推測された。この変化は、加齢により全層性の増加がみられた子宮動脈近位部の変化とは異なるものであった。本研究では、両動脈間における加齢による壁厚形状の変化形態に差違が生じる理由は明らかにできなかったが、動脈構造の違いや周期的な血流の増減の有無などがその要因として疑われた。

今回は子宮動脈と外腸骨動脈のみの検索であったが、上述したような加齢性の変化が全身の血管に同様に認められる場合には全身血圧は持続的に上昇し、各血管壁にかかる負荷もより増大すると考えられる。人の加齢による循環器の変化として動脈壁の硬化の進行と血圧上昇の関係が報告されていることから(28, 29)、雌馬においても日常的な血圧モニタリングあるいは超音波診断装置による動脈壁厚の測定により、動脈の加齢性変化の予測、さらには周産期の子宮動脈破綻リスクの判定に寄与できる可能性があると思われた。

小括

子宮広間膜血腫の好発部位である子宮動脈近位部において、破綻部近辺で観察された内膜肥厚や中膜の線維化は、破綻部から離れた領域や分岐部などを含まない領域の子宮動脈でも見られる傾向があった。このような病変は加齢に伴う変化であると考えられたが、前章の検索対象はすべて動脈破綻病変を有していたため、子宮広間膜血腫発症馬の子宮動脈に特異的な変化である可能性もあった。そこで損傷がみられない子宮動脈の加齢性変化を病理組織学的および形態学的な手法により検討した。またいずれの年齢においても子宮広間膜血腫の発症が見られなかった外腸骨動脈との比較も実施した。

子宮動脈では、内膜および中膜の構造や性状に加齢性変化が生じていることが明らかとなった。中膜では平滑筋間質の増加および平滑筋細胞の萎縮が観察された。増加した間質の形態は部位により異なり、近位部では不整な塊状、中位部・遠位部では線状であった。内弾性膜はどの部位においても高齢になると断裂が見られ、同部の内膜は厚さを増していた。その要因は主に膠原線維の増生と平滑筋細胞の増数によるものであった。これらの組織変化は人や実験動物で報告のある加齢性病変と一致していた。また形態計測によっても加齢による中膜線維化の進行が明らかとなり、組織所見の裏付けとなった。内膜厚は統計学的には加齢との関与がみられなかったが、部位間で厚さに差が生じており、その原因は受ける血行力学的ストレスの部位差によるものと考えられた。外腸骨動脈では中膜弾性線維の減少と膠原線維成分の増加が認められたが、子宮動脈と比べると加齢性変化は顕著ではなかった。

本研究によって破綻が見られない子宮動脈に加齢性変化が生じていること、およびその加齢性変化の程度は動脈とその部位によって異なっていることが明らかになった。これらの変化は高齢馬における子宮動脈破綻の好発部位の形成に影響する基礎的な変化であると考えられた。また加齢性動脈病変は収縮期血圧の上昇につながることから、子宮動脈の分布先である子宮内微小血管への影響も推測された。このような加齢性の変化が全身の血管に同様に認められると全身血圧は持続的に上昇し、各血管にかかる負荷も増大すると考えられた。日常的な血圧モニタリングが雌馬における周産期の子宮動脈破綻リスクの判定に寄与できる可能性があると思われた。

総括

子宮広間膜は腹壁と子宮を結ぶ二重の腹膜構造であり、それらの膜間を子宮へ分布する血管が走行している。高齢の雌馬では周産期にこの膜間の血管が破綻し重度の失血により死に至ることがあり、子宮広間膜血腫と呼ばれている。本症の治療は対症療法が中心であり、出血部分の探査が困難であるため、また出血部分の参考とすべき症例報告がほとんどないため、外科的止血法および治療が困難である。また発生機序に関する報告も少なく、本症の発生予測並びに予防も難しい。

本研究の目的は、１）周産期に死亡し子宮広間膜血腫が確認された馬の履歴、臨床事項の調査により発生時の詳細な状況を把握すること、２）病理解剖にて血管破綻部位を明らかにすること、３）発症部位の病変を組織学的に解析し、発生機序を明らかにすること、４）本症の前駆病変と思われる加齢性動脈病変を明らかにすることの 4 点である。

第Ⅰ章では、周産期に子宮広間膜血腫を呈して死亡した繁殖用雌馬 36 頭について病理解剖にて出血血管を探索し、破綻部位を特定した。また、飼養者や担当臨床獣医師から聞き取り調査を行ない、子宮広間膜血腫の発生状況を調査した。検索対象馬 36 頭の年齢の中央値は 17.8 歳（6.0–24.1 歳）、産駒数の中央値は 10 頭(1–16 頭)であり、発生は概ね 14 歳頃から始まることが確認された。検索対象馬のうち 30 頭が分娩後に発症し、分娩から死亡までの経過時間を特定できた 19 頭のうち 18 頭が分娩後 24 時間以内に死亡していた。病理解剖により

破綻部位を確定できたものは 36 頭中 31 頭で、その内訳は子宮動脈 24 頭、内陰部動脈 5 頭、後腸間膜動脈 1 頭、内腸骨動脈 1 頭であった。子宮動脈のなかでも腸骨動脈との分岐部に近い領域に破綻部位が集中していた。また子宮動脈および内陰部動脈の破綻は左側で多くの発生が見られ、その数は右側のおよそ 4 倍であった。血管破綻部位の年齢分布を比較したところ、子宮動脈近位の破綻は高齢馬に発生する傾向が明らかとなった。動脈破綻は血管の分岐部など血行力学的ストレスを受けやすい領域に発生していた。破綻した動脈の多くは動脈壁に裂孔を形成していたが、数例には完全断裂が見られるなど、出血にいたる動脈病変は一様でなかった。

第Ⅱ章では、子宮広間膜血腫発症馬のうち動脈破綻部位が確認された 31 頭について破綻部位を組織学的に検索し、動脈破綻に至る機序を検討した。血管の破綻部は損傷形態により１）動脈が離断した完全断裂、２）中膜・外膜間の解離を伴う部分断裂、および３）動脈壁解離を伴わない部分断裂の 3 種類に分類された。これらの破綻形式のうち、動脈壁解離を伴う部分断裂は子宮動脈近位部でのみ観察された。また完全断裂は主に内陰部動脈破綻例において認められた。子宮動脈では破綻部と隣接する領域に中膜線維化および内膜肥厚が認められ、これらの変化は破綻部のみならず子宮動脈全域に広く観察されたことから、加齢と多経産に基因する動脈病変の存在が疑われた。また破綻していない子宮動脈近位部では、局所的に動脈壁が菲薄化し、小瘤状に拡張した箇所がまれに観察された。これは動脈内膜が受ける血行力学的ストレスを反映した変化であると考えられた。類似した病変は子宮動脈遠位部ラセン状部にも見られた。子

宮動脈の中位部以降は外膜に縦走平滑筋束を豊富に含み、動脈壁が蛇腹様構造になっていたことから、これらの動脈壁は牽引や内圧亢進に抵抗性を示し、子宮動脈中位部以降では動脈破綻の発生が少ない原因と考えられた。内陰部動脈の破綻部には中膜の凝固壊死ならびに炎症性細胞の浸潤が観察された。このような壊死・炎症性変化は、同個体の他部位動脈には見られなかった。内陰部動脈は子宮と腸骨の間に位置し、妊娠中あるいは娩出時に子宮壁と骨盤に挟まれ損傷を受け易い血管と考えられる。従って内陰部動脈の破綻は、外力による物理的損傷に起因する可能性が高いと考えられた。内腸骨動脈破綻部の中膜では輪状に走行する平滑筋を遮るように縦走平滑筋ならびに膠原線維間質が観察された。このような構造は外周方向への伸張性に乏しく、血圧の急上昇によって動脈破綻をきたす要因になると推測された。また後腸間膜動脈破綻部は完全断裂し、伸長した断端では中膜平滑筋細胞間に血球が流入していた。本例は難産で胎子も大きかったことから、分娩時に後腸間膜やこれに包まれる小結腸や直腸が過大に牽引されたことに起因する動脈の破綻が疑われた。

第Ⅲ章では、前章で動脈破綻の前駆病変と考えた動脈病変が広間膜血腫罹患馬に特異的な変化であるのか、あるいは一般的な加齢性変化であるのかを明らかにするため、子宮広間膜血腫非罹患馬の子宮動脈および外腸骨動脈を組織学的に検索した。その結果、子宮広間膜血腫非罹患馬においても子宮動脈に子宮広間膜血腫罹患馬と同様の動脈病変が認められ、人や実験動物で報告されてきた加齢性動脈病変が馬の子宮動脈で強く発現していることが明らかとなった。これらの動脈の中膜では平滑筋間質の増加および平滑筋細胞の萎縮が観察され

た。間質の増加形状は子宮動脈の部位により異なり、近位部では不整な塊状、中位部および遠位部では線状であった。どの部位においても高齢になると内弾性膜の断裂が見られ、同部の内膜は厚さを増していた。その要因は主に膠原線維の増生と平滑筋細胞の増数によるものであった。また形態計測によっても加齢による中膜線維化の進行が明らかとなり、組織所見を定量的に裏付ける結果となった。子宮動脈の部位間には内膜肥厚の程度に差が生じていたが、この原因は血行力学的ストレス負荷量の違いによるものと考えられた。外腸骨動脈では組織学的に中膜弾性線維の減少と膠原線維成分の増加が加齢により認められたが、形態計測の結果からは有意な年齢差は見られなかった。

　本研究により、周産期雌馬における致死的な子宮広間膜血腫の原因となる動脈破綻は多様な動脈に発生がみられたが、その中でも子宮動脈近位部に好発することが明らかとなった。発症機序は破綻動脈・部位により異なると考えられ、組織所見より動脈内膜への血行力学的ストレスの負荷、加齢による動脈組織変性、および物理学的な動脈損傷が機序として示唆された。また、子宮動脈破綻未発症馬の子宮動脈近位部において、加齢性変化ならびに部位特異的変化が確認されたことから、動脈破綻にいたる基礎病変あるいは前駆病変の存在が推測された。

　これらの成績は臨床応用され、予防、診断、および治療に貢献できると考えられた。好発部位である子宮動脈近位部は、直腸を経由した超音波診断装置により観察可能な領域であることから、子宮広間膜血腫の発症が疑われた際には第一に検索すべき箇所であると思われた。加えて、発症馬の年齢、分娩数、分

娩状況、および胎子の大きさなどの臨床所見も、発症部位を推定する上で有用な情報と成り得ると考えられた。また、子宮動脈および外腸骨動脈でみられた加齢性変化は収縮期血圧の上昇につながる変化であることから、同様の変化が全身の動脈に生じているならば、日常的な血圧モニタリングや超音波診断装置による動脈壁厚の測定が周産期の子宮動脈破綻リスクの判定に寄与できる可能性があると思われた。さらに治療に関しては、動脈破綻の好発部位が詳細に特定されたことにより、将来は外科的な止血法も処置法の一つとなる可能性が考えられた。

謝辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導および御助言を賜りました北海道大学大学院獣医学研究科　診断治療学講座比較病理学教室　梅村孝司教授に謹んで謝意を表します。

本論文の御校閲を賜りました北海道大学大学院獣医学研究科　獣医学教育改革室　橋本善春教授、北海道大学大学院獣医学研究科　診断治療学講座獣医外科学教室　奥村正裕教授に衷心よりお礼申し上げます。

重ねて本研究の端緒を与えて頂き終始御指導賜りました日本中央競馬会日高育成牧場生産育成研究室　南保泰雄博士に深謝致します。

また症例収集に多大なる御協力を頂きました日高軽種馬農業協同組合および日高地区農業共済組合の皆様、日高育成牧場　琴寄泰光主査、高屋正夫氏に謹んで感謝致します。

さらに　本研究の遂行にあたり多大な御協力を賜りました日本中央競馬会兼丸卓美参与、馬事部獣医課　川崎和巳課長補佐、日高育成牧場　藘原永敏室長、井上喜信博士、駒澤孝彦係員、栗東トレーニングセンター競走馬診療所佐藤文夫博士、石川裕博主査、美浦トレーニングセンター競走馬診療所　田嶋義男所長、笹川忠夫課長、滝沢康正係長、草野寛一博士、競走馬総合研究所和田隆一技術参事役、和田信也室長、桑野睦敏博士、笠嶋快周博士、高橋敏之博士、冨田篤志主査、守山秀和主査、吉原英留主査、手塚麻衣子女史、競走馬総合研究所栃木支所、片山芳也博士、村中雅則主査および職員各位に心より感謝致します。

引用文献

1. Bollwein, H., Weber, F., Woschee, I. and Stolla, R. 2004. Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. *Theriogenology* 61: 499-509.
2. Briones, A. M., Salaices, M. and Vila, E. 2007. Mechanisms underlying hypertrophic remodeling and increased stiffness of mesenteric resistance arteries from aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62: 696-706.
3. Brown, C. M., Kaneene, J. B. and Taylor, R. F. 1988. Sudden and unexpected death in horses and ponies: an analysis of 200 cases. *Equine Vet J* 20: 99-103.
4. Canham, P. B., Finlay, H. M. and Boughner, D. R. 1997. Contrasting structure of the saphenous vein and internal mammary artery used as coronary bypass vessels. *Cardiovasc Res* 34: 557-567.
5. Cockcroft, P. D. 1999. Diagnosis of a haematoma in the uterine broad ligament associated with a dystocia in a cow using ultrasonography. *Vet Rec* 144: 675-676.
6. Colahan, P. T., Meritt, A. M., Moore, J. N. and Mayhew, I. G. 1999. Equine medicine and surgery, 5th ed, pp. 421-423, Mosby, St Louis.
7. Dechant, J. E., Nieto, J. E. and Le Jeune, S. S. 2006. Hemoperitoneum in horses: 67 cases (1989-2004). *J Am Vet Med Assoc* 229: 253-258.

8. Duckett, R. A., Pillai, M. and Marsh, L. 2007. A case of spontaneous broad ligament haematoma. *J Obstet Gynaecol* **27**: 448-449.

9. Fliegner, J. R. 1971. Postpartum broad ligament haematomas. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* **78**: 184-189.

10. Fornieri, C., Quaglino, D., Jr. and Mori, G. 1992. Role of the extracellular matrix in age-related modifications of the rat aorta. Ultrastructural, morphometric, and enzymatic evaluations. *Arterioscler Thromb* **12**: 1008-1016.

11. Fujita, H. and Fujita, T. 1992. Textbook of Histology Part 2, pp. 16-19, Igaku-shoin, Tokyo (in Japanese).

12. Getty, R. 1975. The anatomy of the domestic animals, 5th ed., vol. 1, pp. 545-546, Saunders, Philadelphia.

13. Ginther, O. J., Garcia, M. C., Squires, E. L. and Steffenhagen, W. P. 1972. Anatomy of vasculature of uterus and ovaries in the mare. *Am J Vet Res* **33**: 1561-1568.

14. Greenwald, S. E. 2007. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* **211**: 157-172.

15. Greenwald, S. E. 2002. Pulse pressure and arterial elasticity. *QJM* **95**: 107-112.

16. Hartman, J. D. 1977. Structural changes within the media of coronary arteries related to intimal thickening. *Am J Pathol* **89**: 13-34.

17. Hayashi, K., Nagasawa, S., Naruo, Y., Okumura, A., Moritake, K. and

Handa, H. 1980. Mechanical properties of human cerebral arteries. *Biorheology* **17**: 211-218.

18. Hazama, F., Kataoka, H., Yamada, E., Kayembe, K., Hashimoto, N., Kojima, M. and Kim, C. 1986. Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light-microscopic study. *Am J Pathol* **124**: 399-404.
19. Herzog, K. and Bollwein, H. 2007. Application of Doppler ultrasonography in cattle reproduction. *Reprod Domest Anim* **42 Suppl 2**: 51-58.
20. Jacob, M. P. 2003. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* **57**: 195-202.
21. Johnson, C. P., Baugh, R., Wilson, C. A. and Burns, J. 2001. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* **54**: 139-145.
22. Kamiya, S. and Daigo, M. 1989. Effect of pregnancy on gravid sclerosis of bovine uterine arteries. *Nippon Juigaku Zasshi* **51**: 1179-1184.
23. 加藤 嘉太郎、山内 昭二 2003. 新編 家畜比較解剖図説，下巻，pp. 104-105, 養賢堂, Tokyo.
24. Knottenbelt, D. C. and Pascoe, R. R. 1994. Color atlas of diseases and disorders of the horse, pp. 379-385, Mosby, Edinburgh.

25. Kondo, S., Hashimoto, N., Kikuchi, H., Hazama, F., Nagata, I. and Kataoka, H. 1997. Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental study. *Stroke* **28**: 398-403.

26. König, H. E. and Liebich, H.-G., カラーアトラス獣医解剖学編集委員会監訳 2008. カラーアトラス獣医解剖学, 下巻, pp. 491-509, チクサン出版社, 東京.

27. Lakatta, E. G. 2003. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* **107**: 490-497.

28. Lakatta, E. G. and Levy, D. 2003. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* **107**: 139-146.

29. Lakatta, E. G., Mitchell, J. H., Pomerance, A. and Rowe, G. G. 1987. Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol* **10**: 42A-47A.

30. Malhotra, N., Malhotra, B., Deka, D. and Takkar, D. 2001. Broad ligament hematoma causing fetal death in a case of fracture pelvis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **98**: 131-132.

31. Masuda, H., Hisham, B., Seymour, G. and Christopher, K. Z. 1989. Artery wall restructuring in response to increase flow. *Surg Forum* **40**: 285-286.

32. Masuda, H., Zhuang, Y. J., Singh, T. M., Kawamura, K., Murakami,

M., Zarins, C. K. and Glagov, S. 1999. Adaptive remodeling of internal elastic lamina and endothelial lining during flow-induced arterial enlargement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 2298-2307.

33. Maxie, M. G., Jubb, K. V. F. and Kennedy, P. C. 2007. Pathology of Domestic Animals, 5th ed., Elsevier Saunders, Edinburgh.

34. Meng, H., Wang, Z., Hoi, Y., Gao, L., Metaxa, E., Swartz, D. D. and Kolega, J. 2007. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke* **38**: 1924-1931.

35. Miyashita, H. and Shimada, K. 2005. Reduced arterial compliance with advancing age. *Nippon Rinsho* **63**: 959-968.

36. Mizutani, T., Kojima, H. and Asamoto, S. 2004. Healing process for cerebral dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **54**: 342-347.

37. Mizutani, T., Kojima, H., Asamoto, S. and Miki, Y. 2001. Pathological mechanism and three-dimensional structure of cerebral dissecting aneurysms. *J Neurosurg* **94**: 712-717.

38. Muthulakshmi, B., Francis, I., Magos, A., Roy, M. and Watkinson, A. 2003. Broad ligament haematoma after a normal delivery. *J Obstet Gynaecol* **23**: 669-670.

39. 南保 泰雄, 早川 聡, 伊藤 克己, 宮越 大輔, 堤 隆一, 横尾 直也, 後條力, 岩田 勝六 2008. 雌馬の繁殖分野におけるカラードプラ超音波装置

の臨床応用. *馬の科学* **45**: 117-118.

40. Nambo, Y., Oikawa, M., Yoshihara, T., Kuwano, A. and Katayama, Y. 1995. Age-related morphometrical changes of arteries of uterine wall in mares. *Zentralbl Veterinarmed A* **42**: 383-387.

41. Niimi, H., Kawano, Y. and Sugiyama, I. 1984. Structure of blood flow through a curved vessel with an aneurysm. *Biorheology* **21**: 603-615.

42. O'Rourke, M. F. 1976. Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust N Z J Med* **6 suppl 2**: 40-48.

43. Oikawa, M., Katayama, Y., Yoshihara, T., Kaneko, M. and Yoshikawa, T. 1993. Microscopical characteristics of uterine wall arteries in barren aged mares. *J Comp Pathol* **108**: 411-415.

44. Orlandi, A., Bochaton-Piallat, M. L., Gabbiani, G. and Spagnoli, L. G. 2006. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis* **188**: 221-230.

45. Paradis, M. R. 2002. Demographics of health and disease in the geriatric horse. *Vet Clin North Am Equine Pract* **18**: 391-401.

46. Pascoe, R. R. 1979. Rupture of the utero-ovarian or middle uterine artery in the mare at or near parturition. *Vet Rec* **104**: 77.

47. Reef, V. B., Sertich, P. L. and Turner, R. M. 1998. Equine diagnostic ultrasound, pp. 215-272, Saunders, Philadelphia.

48. Robinson, N. E. 2003. Current Therapy in Equine Medicine, 5th ed., pp. 327-330, Saunders, Philadelphia.

49. Rooney, J. R. 1964. Internal hemorrhage related to gestation in the mare. *Cornell Vet* **54**: 11-17.

50. Rooney, J. R. 1979. Ruptured aneurysm of the uterine artery. *Mod Vet Pract* **60**: 316-317.

51. Sasaki, O., Ogawa, H., Koike, T., Koizumi, T. and Tanaka, R. 1991. A clinicopathological study of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* **75**: 874-882.

52. Shantha, N. and Kamram, M. 2006. Spontaneous broad ligament haematoma in a non-pregnant woman. *J Obstet Gynaecol* **26**: 389-390.

53. Shojima, M., Oshima, M., Takagi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., Morita, A. and Kirino, T. 2004. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* **35**: 2500-2505.

54. Stehbens, W. E. 1990. Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms. *Neurol Res* **12**: 29-34.

55. Stehbens, W. E. 1996. Structural and architectural changes during arterial development and the role of hemodynamics. *Acta Anat (Basel)* **157**: 261-274.

56. Takebayashi, S. and Kaneko, M. 1983. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* **14**: 28-36.

57. Toda, T., Tsuda, N., Nishimori, I., Leszczynski, D. E. and Kummerow,

F. A. 1980. Morphometrical analysis of the aging process in human arteries and aorta. *Acta Anat (Basel)* **106**: 35-44.

58. Watanabe, M., Sawai, T., Nagura, H. and Suyama, K. 1996. Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med* **180**: 115-130.

59. Wong, A. Y., Kulandavelu, S., Whiteley, K. J., Qu, D., Langille, B. L. and Adamson, S. L. 2002. Maternal cardiovascular changes during pregnancy and postpartum in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **282**: H918-925.

60. Yamada, M., Miyasaka, Y., Yagishita, S. and Fujii, K. 2003. Dissecting aneurysm of the intracranial vertebral artery associated with proximal focal degeneration of the elastica: a comparative pathological study of the vertebral artery in patients with and without aneurysms. *Surg Neurol* **60**: 431-437.

Pathology of Lethal Peripartum Broad Ligament Hematoma in Mares

Takanori　Ueno

Laboratory of Comparative Pathology

Department of Veterinary Clinical Sciences

Graduate School of Veterinary Medicine

Hokkaido University

Sapporo 060-0818, Japan

The broad ligament is a double peritoneal membrane connecting the abdominal wall and the uterus, and the blood vessels pass through the broad ligament to supply the uterus. In aged mares, broad ligament hematoma that often leads to the death by blood loss can occur in perinatal period. It is difficult to arrest hemorrhage by surgical procedure and to estimate and prevent the broad ligament hematoma, because there are few case reports on the sites of arterial rupture, etiology and pathogenesis of the broad ligament hematoma in pregnant mares.

The present study purposes elucidating 1) clinical findings of broad ligament hematoma by hearing investigation for owners and clinical veterinarians, 2) preferential rupture sites of blood vessels by necropsy, 3)

mechanisms of the arterial ruptures by histopathological examination, and 4) aging changes of the arteries predisposed to the broad ligament hematoma.

In the first chapter, the breeding site of 36 Thoroughbred mares died of broad ligament hematoma in perinatal period was identified by necropsy. I also interviewed owners and clinical veterinarians treated the horses. The mean age of the affected mares was 17.15 ± 3.43 years (S. D.), and the parity was 9.86 ± 2.85 times (S. D.). Thirty mares showed clinical signs after delivery, and 18 of the 19 mares in which the time course between delivery and death could be specified, died within 24 hours after delivery.

At necropsy, rupture sites were identified in 31 of 36 mares, and the sites were located in the uterine artery (24 mares), internal pudendal artery (5 mares), caudal mesenteric artery (1 mare), and internal iliac artery (1 mare). Among these, the proximal uterine artery that lies near the bifurcation from the iliac artery was the most frequent site of rupture. The arterial ruptures occurred 4 times more frequently at the left side than the right. The rupture at uterine artery tended to occur in aged mare. The arterial ruptures preferably occurred at arterial bifurcations subjected to severe hemodynamic stress. Most of the ruptures were a tear in the arterial wall, but in other cases, the arteries were completely transected. The broad ligament hematoma usually occurred in mares older than 14 years. The proximal part

of uterine artery that is the preferential site for rupture can be monitored by transrectal echography. Therefore, the proximal part of uterine artery should be check primarily using transrectal echography in the mares suspected of broad ligament hematoma. The antemortem identification of rupture sites may enable the arrest of hemorrhage by surgical procedure.

In the second chapter, I pathologically examined 31 mares in which the rupture sites were macroscopically identified and investigated the mechanisms of the arterial ruptures. The morphology of the ruptures was classified into three types: rupture with longitudinal fissures, rupture without longitudinal fissures, and transection. The arterial ruptures with fissures occurred only in the proximal uterine artery, and transections mainly occurred in the internal pudendal artery.

Histologically, fibrosis of the tunica media and thickened tunica intima were observed adjacent to the arterial ruptures, and these changes were observed commonly on both sides of the ruptured and apparently intact arterial walls. Therefore, these arterial change might be related with aging and multiparity. The lumen of some proximal uterine artery without rupture was partially dilated with thin arterial wall, forming small aneurism. These changes might be the result of hemodynamic stress to the arterial wall and similar lesions were observed in distal uterine artery forming spiral shape.

The middle to distal uterine artery had abundant longitudinal smooth

muscle fasicles in the tunica adventitia, and the luminal surface of these area formed circumferential ridges and grooves. These structures might make the middle to distal uterine artery more resistant to mechanical forces such as tugging and increased blood pressure, and might contribute to lower incidence of arterial ruptures in those areas in compare with that of proximal uterine artery.

Coagulative necrosis and infiltration of inflammatory cells were observed at the rupture sites of the internal pudendal artery. These changes were not observed in other arteries. The internal pudendal artery runs between the uterus and pelvis, and the artery may be injured due to being caught between them during pregnancy or parturition. Therefore, the cause of internal pudendal artery rupture may be physical injury by the external forces. At the ruptured edge of internal iliac artery, circular smooth muscles of the tunica media were crossed with longitudinal smooth muscle bundles and collagen fibers. Due to its structure, the artery might be poorly dilative and increased blood pressure may cause arterial rupture. The caudal mesenteric artery of one mare was transected, and blood cells flooded among smooth muscle cells in tunica media at elongated edge of transected artery. Since this mare suffered dystocia due to an excessively-sized fetus, arterial rupture might occur at parturition by vigorous traction of caudal mesenterium, small colon and rectum.

The present study revealed that broad ligament hematoma in mares had

preferential site for arterial rupture, the proximal uterine artery, but the rupture may also occur in other arteries with different mechanisms. Therefore, ruptured sites should be sought at necropsy and therapy considering the age of mare, number of delivery, extent of dytocia and size of fetus.

In the third chapter, the uterine artery and external iliac artery of mares of variable ages without broad ligament hematoma were histologically examined to determine whether the histological lesions of arteries described in the former chapter at non-rupture sites were the specific change for mares with broad ligament hematoma or aging changes common for mares.

The mares had the same arterial changes in uterine artery as observed in the mare with broad ligament hematoma and they were congruent with aging changes of arteries in humans and rats. The aging changes included an atrophy of smooth muscle cells with medial fibrosis. The fibrotic area of the uterine artery appeared irregularly-shaped thick bands in the proximal part and regular thin bands in middle and distal uterine artery. The other aging changes were the disruption of internal elastic lamina and thickening of tunica intima due to an increase of collagenous stroma and proliferation of smooth muscle cells. Tunica intima of the proximal uterine artery was thicker than those of middle and proximal arteries, reflecting the different magnitude of hemodynamic stress on the uterine artery. The results of

morphometrical analysis confirmed the aging changes of arterial walls. In the tunica media of external iliac artery, a decrease of elastin and an increase of collagen with aging were detected by routine histopathology, but the age-dependency was not substantiated by the morphometrical analysis.

The result of this chapter indicates the histological changes of arteries described in the chapter 2 was aging change common to mares and the degree of the aging changes differed among arteries and areas of arteries. These changes were more prominent at the proximal part of uterine artery, the most frequent site of arterial rupture in aged mares, thus the aging change were considered to be one of the predisposing lesions for the arterial rupture resulting in broad ligament hematoma. Arterial lesions with aging may elevate systolic pressure of arteries and increase the risk of arterial rupture. Therefore, daily monitoring of blood pressure might be helpful in evaluating the risk of broad ligament hematoma in aged mares at perinatal period.